Aus dem physiologischen Institut in Bern

(Direktor Dr. A. von Muralt)

# Zur Kenntnis des Einflusses des Schilddrüsenhormons auf den Cholesterinstoffwechsel des Gehirns

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

**Fritz König**

aus Bern

1944

Gedruckt bei Stämpfli & Cie., Bern

Aus dem physiologischen Institut in Bern

(Direktor Dr. A. von Muralt)

# Zur Kenntnis des Einflusses des Schilddrüsenhormons auf den Cholesterinstoffwechsel des Gehirns

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

**Fritz König**

aus Bern

1944

Gedruckt bei Stämpfli & Cie., Bern

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. J. Abelin von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

*Bern*, den 10. Februar 1943.

*Der Dekan der medizinischen Fakultät:*
**Prof. Dr. A. von Muralt**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

# Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung . . . . . 5

I. Die Resorption des Cholesterins . . . . . 6

II. Treten bei Hyperthyreose Resorptionsstörungen des Cholesterins auf? . . 13

III. Der intermediäre Stoffwechsel des Cholesterins . . . . . 14

1. Cholesterinbilanz und Synthese . . . . . 14

*a)* Cholesterinbilanz des wachsenden Organismus . . . . . 14

*b)* Cholesterinbilanz des erwachsenen Organismus . . . . . 16

2. Abbau und Umwandlung des Cholesterins . . . . . 20

IV. Der Cholesteringehalt der Organe und dessen Veränderung nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon . . . . . 23

Cholesteringehalt des Gehirns . . . . . 25

Cholesteringehalt des Blutes . . . . . 29

Cholesteringehalt der Leber . . . . . 29

Cholesteringehalt des Muskels . . . . . 29

Cholesteringehalt der Haut . . . . . 31

Cholesteringehalt der Lunge . . . . . 32

Cholesteringehalt der Milz . . . . . 32

Cholesteringehalt eviszerierter Ratten . . . . . 33

Cholesteringehalt der Nebenniere von Meerschweinchen . . . . . 33

Cholesteringehalt der Leber von Meerschweinchen . . . . . 33

V. Ausscheidung des Cholesterins . . . . . 36

VI. Störungen der Ausscheidung . . . . . 38

Methodik . . . . . 39

1. Verarbeitung des Gehirns . . . . . 39

2. Bestimmung der Cholesterinester . . . . . 40

Zusammenfassung . . . . . 54

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546502_0062

## Einleitung

Es gibt wohl keinen Eingriff, der imstande wäre, eine Stoffwechselveränderung von einem solchen Ausmasse hervorzurufen wie das Schilddrüsenhormon. Exogene Faktoren, wie Temperatur und Arbeitsleistung, endogene Ursachen, wie Fieber, Eiweisszerfall und toxische Schädigungen, treiben wohl den Stoffumsatz in die Höhe. Aber auch unter den extremsten Bedingungen reichen die Veränderungen nicht an jene, welche durch das Schilddrüsenhormon ausgelöst werden, heran. Es scheint sich um eine fundamentale Änderung im gesamten Stoffwechsel zu handeln. Die enorm gesteigerte Verbrennung, das Ausbleiben der Glykogenspeicherung in der Leber und teilweise im Muskel, die mangelhafte Verwertung von Eiweiss und Fett, der Verlust eines grossen Teiles des Kreatins in der Leber und im Muskel, die Abwanderung des Gewebswassers und der Verlust gewisser Mineralbestandteile illustrieren eine solche Veränderung sehr eindrücklich. Der gesamte Stoffwechselapparat arbeitet unter Aufgebot sämtlicher Reserven. Warum es aber zu einer solchen übers Ziel hinausschiessenden Leistung kommt, ist uns noch völlig unbekannt.

Wir werden uns im folgenden mit einem kleinen Ausschnitte aus diesem mächtigen Geschehen befassen und versuchen, durch einige Experimente einen Beitrag zu der Beziehung des Schilddrüsenhormons und dem Cholesterinstoffwechsel zu leisten. Als Versuchsobjekt wählten wir das Gehirn der Ratte, ein Organ, das Cholesterin in grossen Mengen enthält und wo grundlegende Stoffwechselprozesse stattfinden könnten. Gerade die gut bekannten Symptome der Basedowschen Krankheit, die Unruhe, die den Basedowiker ständig quält, die leichte Erregbarkeit, die vasomotorische Labilität, das Schwitzen, die Tachykardie und die vermehrte Darmperistaltik weisen sehr eindrücklich auf die Beziehung zwischen Schilddrüsenhormon und Nervensystem hin. Hat wohl auch das Cholesterin einen Anteil daran, und worin wäre er zu suchen?

Wenn man die umfangreichen und zahlreichen Arbeiten über den Cholesterinhaushalt unter physiologischen und pathologischen Bedingungen betrachtet, so mag daraus die Bedeutung sprechen, die man der Funktion des Cholesterins zumisst. Andrerseits stellt man aber fest,

wie wenig sichere Tatsachen aus diesen Werken herauszulesen sind und wie schwer sich das Problem stellt. Eine Besprechung von pathologischen Vorgängen wird nur auf Grund einer gut bekannten Physiologie als Fundament möglich sein. Wenn wir uns dennoch an pathologische Verhältnisse heranwagen, so tun wir dies einmal in der Überzeugung, dass doch einige Eckpfeiler im Fundament des ganzen Stoffwechselgebäudes des Cholesterins sicher und fest dastehen, und dann im Glauben, dass vielleicht gerade durch den Weiterbau einige Gesichtspunkte zur Vervollständigung der Grundvorstellungen auftauchen werden.

## I. Die Resorption des Cholesterins

Schon vor 75 Jahren hat Hoppe-Seyler darauf hingewiesen, dass Cholesterin nur resorbiert wird, «wenn Fette ihm den Weg bahnen». Verschiedene Autoren bestätigen diese Auffassung durch Versuche, die wir zum Teil wiedergeben.

*Thannhauser* setzte zwei gesunde weibliche Versuchspersonen während 34 Tagen auf eine gleichmässige cholesterinarme und fettarme Kost. Die tägliche Nahrung bestand aus:

| | | |
|---|---|---|
| 125 g Trockenmilch | mit 0,0600 g | Gesamtcholesterin |
| 140 g Reis | mit 0,0373 g | Gesamtcholesterin |
| 120 g Mehl | mit 0,0096 g | Gesamtcholesterin |
| 300 g Apfelmus | mit 0,0023 g | Gesamtcholesterin |
| Total pro Tag | 0,1092 g | Gesamtcholesterin |
| Total in 3 Tagen | 0,3276 g | Gesamtcholesterin |

*Versuchsanordnung zu Tabelle I:*

*1. Vorversuch (I.—IV.)*

Die Versuchsperson A erhielt täglich die obengenannte Kost mit bestimmtem Cholesteringehalt.

Nach je 3 Tagen wurde der Cholesteringehalt des Stuhles bestimmt.

Die Bilanz ist jedesmal negativ, das heisst, es wird mehr Cholesterin ausgeschieden, als eingenommen wurde.

**Beispiel III:** Zufuhr in der Nahrung . . . . . 0,3276 g
Ausscheidung . . . . . 0,4413 g
Bilanz . . . . . — 0,1137 g = — 0,12 g

*2. Versuch mit ungelöstem Cholesterin (V.—VII.)*

Die Versuchsperson A erhielt täglich die obengenannte Kost mit bestimmtem Cholesteringehalt. Am 15. Mai wurde eine einmalige Menge von 2 g ungelöstem Cholesterin eingegeben.

Nach 3 Tagen wurde der Cholesteringehalt des Stuhles bestimmt.

**Beispiel V:**

| | |
|---|---|
| Zufuhr (Nahrung 0,3276 g + einmalige Gabe von 2,0 g) | 2,3276 g |
| Ausscheidung | 3,0592 g |
| Bilanz | — 0,7316 g = — 0,74 g |

das heisst, die gesamte Menge des in ungelöstem Zustande eingegebenen Cholesterins erscheint sofort im Kote.

In den beiden Nachperioden (VI und VII) finden wir eine positive Bilanz. *Thannhauser* erklärt dies so, dass der Organismus nach 15tägiger cholesterinarmer Ernährung beginnt, das zugeführte Nahrungscholesterin einzusparen und zu retinieren.

*3. Versuch mit Cholesterin in Triolein gelöst (VIII.—IX.)*

Die Versuchsperson A erhielt wieder die bestimmte Kost. Am 24. Mai wurde eine Menge von 3,4 g Cholesterin gelöst in Triolein eingegeben.

Nach 3 Tagen wurde der Cholesteringehalt des Stuhles bestimmt.

**Beispiel VIII:**

| | |
|---|---|
| Zufuhr (Nahrung: 0,3276 g + einmalige Gabe von 3,4 g) | 3,7276 g |
| Ausscheidung | 2,3442 g |
| Bilanz | + 1,3834 g = + 1,38 g |

das heisst, der Organismus resorbiert das Cholesterin, das in gelöstem Zustande eingegeben wurde. 41 % des zugeführten Cholesterins erscheint nicht mehr im Stuhle.

*4. Versuch mit Cholesterinpalmitinsäure in Triolein gelöst*

Auch hier wird Cholesterin resorbiert.

Versuchsperson A

| 3tägige Periode | Trockengewicht des Stuhles 3tägige Periode g | Cholesterinausscheidung in 3 Tagen g | Cholesterinbilanz in 3 Tagen g | Gallensäurenausscheidung g |
|---|---|---|---|---|
| I. 3.—5. Mai | 77,8 | 0,4337 | — 0,1 | 0,8517 |
| II. 6.—8. Mai | 68,4 | 0,4380 | — 0,16 | 1,2739 |
| III. 9.—11. Mai | 70,6 | 0,4413 | — 0,12 | 1,2848 |
| IV. 12.—14. Mai | 47,5 | 0,6002 | — 0,28 | 0,6785 |
| Am 15. Mai: 2 g Cholesterin ungelöst. | | | | |
| V. 15.—17. Mai | 63,2 | 3,0592 | — 0,74 | 0,6446 |
| VI. 18.—20. Mai | 64,5 | 0,2951 | + 0,02 | 0,8397 |
| VII. 21.—23. Mai | 55,8 | 0,1953 | + 0,13 | 0,8935 |

| 3tägige Periode | Trockengewicht des Stuhles 3tägige Periode g | Cholesterinausscheidung in 3 Tagen g | Cholesterinbilanz in 3 Tagen g | Gallensäurenausscheidung g |
|---|---|---|---|---|
| Am 24. Mai: 3,4 g Cholesterin in Triolein gelöst. | | | | |
| VIII. 24.—26. Mai . . . | 67,17 | 2,3442 | + 1,38 | 1,0082 |
| IX. 27.—29. Mai . . . | 49,03 | 0,3981 | — 0,08 | 0,8458 |
| Am 30. Mai: 1,943 g Cholesterinpalmitinsäureester in Triolein gelöst. | | | | |
| X. 30. Mai bis 1. Juni | 46,48 | 1,2787 | + 0,24 | 0,8788 |
| XI. 2.—4. April . . . | 73,37 | 1,1604 | — 0,74 | 1,1975 |

Tabelle I (nach *Thannhauser*)

*Aus diesen Versuchen schliessen wir, dass Cholesterin in Öllösung resorbiert wird.*

*Bürger* (8) und *Wendt* (41) bestätigen diese Ansicht, ebenfalls *Cook*. Die Vermutung lag nahe, dass die normale Cholesterinresorption an die Gegenwart von Gallensäuren gebunden ist. Diese Frage entschied sich am Gallenfistelhund von *Heinlein* (22). Er zeigte, dass, im Gegensatz zu den Fetten, *ohne Galle grössere Mengen von Cholesterin die Darmwand passierten*, und verneinte die Mitwirkung der Gallensäuren.

*I. Normale Kost* (enthält in 100 g 45 mg Cholesterin) Hund Fr. (Gewicht 23,4 kg)

*1. Bilanz*

Aufnahme in 3 Tagen . . . . 1039 mg
Ausscheidung . . . . . 356 mg } Ausscheidung = 34 % der Aufnahme

*2. Bilanz*

Aufnahme in 2 Tagen . . . . 543 mg
Ausscheidung . . . . . 244 mg } Ausscheidung = 45 % der Aufnahme

*3. Bilanz*

Aufnahme in 6 Tagen . . . . 1362 mg
Ausscheidung . . . . . 837 mg } Ausscheidung = 61 % der Aufnahme

*IV. Normale Kost (Gallenfistelhund)*

*1. Bilanz*

Aufnahme in 4 Tagen . . . . 1681 mg
Ausscheidung . . . . . 931 mg } Ausscheidung = 55 % der Aufnahme

*2. Bilanz*

Aufnahme in 6 Tagen . . . . 1215 mg
Ausscheidung . . . . . 840 mg } Ausscheidung = 69 % der Aufnahme

*VI. Normale Kost bei Stauungsikterus*

*1. Bilanz*

| | | |
|---|---|---|
| Aufnahme in 6 Tagen . . . . . | 1215 mg | Ausscheidung = 69 % der Aufnahme |
| Ausscheidung . . . . . | 840 mg | |

*2. Bilanz*

| | | |
|---|---|---|
| Aufnahme in 5 Tagen . . . . . | 1025 mg | Ausscheidung = 67 % der Aufnahme |
| Ausscheidung . . . . . | 688 mg | |

*VII. Cholesterinbelastung bei Stauungsikterus*

*1. Bilanz*

| | | |
|---|---|---|
| Aufnahme in 4 Tagen . . . . . | 853 mg | Ausscheidung = 70,3 % der Aufnahme |
| 3 g Cholesterin in Olivenöl . . . | 3000 mg | |
| Zusammen | 3853 mg | |
| Ausscheidung . . . . . | 2710 mg | |

Tabelle II (nach *Heinlein*)

Seine Versuche ergeben, dass die Bilanz mit normaler Kost positiv ist und dass *die Galle keinen Einfluss hat bzw. nicht zur Resorption unbedingt nötig ist.* Auch am Gallenfistelhund und beim Stauungsikterus ist die Bilanz positiv, d. h. es wird Cholesterin resorbiert.

*Dömösi* und *Miklos* (15) erzeugten in ihren Versuchen eine Cholesterinatheromatose durch die Verfütterung des im Handel erhältlichen, kristallinischen Cholesterins, das in Öl gelöst wurde. Es trat keine Veränderung oder nur eine solche geringen Grades ein. Durch Lösung des Cholesterins in warmem Eisessig erhalten die Autoren ein fein verteiltes, amorphes Cholesterin, aus dem sich eine wässerige Suspension herstellen lässt, die aus dem Verdauungskanal leicht resorbiert wird. Als Zeichen der Resorption stellen sich in kurzer Zeit hochgradige Cholesterinämie ein und nach ca. 3 Wochen die Atheromatose. Die Verfasser ziehen den Schluss, dass es *zur Erzeugung der Cholesterinatheromatose weder des Öles noch eines anderen fettartigen Stoffes bedarf.* Diese Versuche wurden, da sie erst sehr neu sind, nicht bestätigt. Sie würden allerdings eine sehr wichtige Bereicherung für die Vorstellungen über die Resorptionsverhältnisse darstellen.

Aus den genannten Versuchen entnehmen wir die Tatsache, dass Cholesterin vom Organismus resorbiert wird, als fest an, und wenden uns nun der *Belastungskurve des Cholesterins im Blute zu.*

*Pribram* (29), *Ellis* und *Gardner* (17), *Dorré* und *Gardner* (16) und andere untersuchten den Blutcholesteringehalt bei Herbivoren, nachdem eine bestimmte Menge von Cholesterin in Öl gelöst eingegeben wurde. Sie fanden, dass *die Erhöhung der Kurve mehrere Tage andauert* und

erst nach 24 Stunden den Maximalwert erreicht. Der Pflanzenfresser, der normalerweise nur sehr cholesterinarme Nahrung zu sich nimmt, scheint nicht über die nötigen Regulationsmechanismen zu verfügen, um die zugeführten Mengen schnell zu verarbeiten. Es tritt ein Zustand auf, der mit dem Diabetes mellitus beim Menschen verglichen werden kann. Auch bei den Karnivoren ist der *Gipfel erst nach 6—8 Stunden erreicht (Knudsen).*

Die Belastungskurven der Herbivoren und Karnivoren unterscheiden sich sehr wesentlich von denjenigen der Menschen. Es können deshalb niemals Schlüsse in den Resorptionsverhältnissen zwischen Pflanzenfressern und Karnivoren einerseits und dem Menschen anderseits gezogen werden.

Die Cholesterinresorption beim Menschen stützt sich auf die Versuche von *Bürger* und *Habs* (10).

Nach Eingabe von 5 g Cholesterin gelöst in 100 $cm^3$ Olivenöl wurde nach 4,6 und 24 Stunden das Cholesterin im Serum bestimmt. Es zeigte sich, dass beim Menschen regelmässig eine Hypercholesterinämie auftrat, die *ihren Gipfel schon nach 4 Stunden erreicht hatte.* Der Wert stieg auf die doppelte Ausgangshöhe und erreichte nach 24 Stunden den normalen Cholesterinspiegel wieder.

Fall I. Larrson, männlich, 35 Jahre, am 7. II.: 100 g Olivenöl + 5 g Cholesterin

| | Aussehen des Serums | Gesamtextrakt ‰ | Cholesterin in ‰ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | gesamt | frei | aus Estern | % verestert |
| Nüchtern | klar | 5,26 | 1,03 | 0,39 | 0,64 | 62 |
| Nach 4 Std. | getrübt | 14,76 | 2,23 | 0,70 | 1,53 | 69 |
| Nach 8 Std. | getrübt | 10,72 | 1,57 | 0,64 | 0,93 | 61 |
| Nach 24 Std. | opaleszierend | 8,26 | 1,47 | 0,31 | 1,16 | 79 |

Fall III. Rönnau, männlich, 25 Jahre, am 15. II.: 100 g Olivenöl + 5 g Cholesterin

| | Aussehen des Serums | Gesamtextrakt ‰ | Cholesterin in ‰ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | gesamt | frei | aus Estern | % verestert |
| Nüchtern | klar | 5,74 | 1,21 | 0,37 | 0,84 | 69 |
| Nach 4 Std. | stark getrübt | 8,79 | 1,78 | 0,66 | 1,12 | 63 |
| Nach 8 Std. | getrübt | 8,24 | 1,66 | 0,46 | 1,20 | 72 |
| Nach 24 Std. | klar | 5,53 | 1,15 | 0,47 | 0,68 | 59 |

Tabelle III (nach *Bürger* und *Habs*)

*Schally* (31) beobachtete in vielen Fällen, dass der Ruhewert des Cholesterinspiegels schon vor 2 Stunden erreicht ist. Bei den stündlichen Blutentnahmen wurde *in vielen Fällen in der ersten Stunde eine Senkung festgestellt.* Oft war der Ruhewert bereits nach 6 Stunden wieder erreicht.

2 Fälle mit normaler Fettresorption (Cholesterin colorimetrisch bestimmt), 100 g Öl + 5 g Cholesterin

| Zeit | Aussehen des Serums | Cholesterin in mg % | | |
|---|---|---|---|---|
| | | gesamt | frei | Ester |
| Nüchtern . . . . . | klar | 172 | 42 | 130 |
| Nach 1 Std. . . . | klar | 160 | 40 | 120 |
| Nach 2 Std. . . . | getrübt | 204 | 46 | 158 |
| Nach 3 Std. . . . | stark getrübt | 278 | 84 | 194 |
| Nach 4 Std. . . . | stark getrübt | 272 | 82 | 190 |
| Nach 5 Std. . . . | weniger getrübt | 206 | 56 | 150 |
| Nüchtern . . . . . | klar | 184 | 46 | 138 |
| Nach 1 Std. . . . | klar | 168 | 40 | 128 |
| Nach 2 Std. . . . | getrübt | 234 | 69 | 165 |
| Nach 3 Std. . . . | stark getrübt | 302 | 90 | 212 |
| Nach 4 Std. . . . | stark getrübt | 340 | 105 | 235 |
| Nach 5 Std. . . . | mässig getrübt | 210 | 56 | 154 |

Tabelle IV (nach *Schally*)

Mit der Nahrung gelangt aber nicht nur tierisches, sondern auch pflanzliches Sterin in den Körper. Das Phytosterin, ein Isomeres des Cholesterins, könnte sehr wohl eine ähnliche Rolle im Organismus spielen, wie sie dem Cholesterin beschieden ist. Die ausführlichen Arbeiten von *Schönheimer* (32) zeigen, dass *Phytosterin gar nicht resorbiert werden kann* und nicht in den Stoffwechsel hineingezogen wird.

In welcher Form sind Cholesterin und Cholesterinester in der Lage, den Verdauungskanal zu passieren?

*Thannhauser* (35) und *Fleischmann* entnahmen mit der Duodenalsonde den Duodenalsaft in nüchternem Zustande und untersuchten ihn auf die Fähigkeit, Cholesterinester zu spalten. Es stellt sich heraus, dass diese Spaltung bei ungelöstem Cholesterin nicht eintrat. In kolloidaler Lösung werden Cholesterinester vom Duodenalsaft und einer 0,2 % Pankreatinlösung bis zu 12 % gespalten. In synthetischem Trio-

lein gelöste Cholesterinester werden vom Duodenalsaft und Galle zu 10—55 % gespalten. Auch dies zeigt, dass *Cholesterin nur in gelöstem oder fein verteiltem Zustande durch Fermente angegriffen wird.*

Durch Verfütterung von Cholesterinoxalat (Cholesterin- und Oxalate = beides nicht körperfremde Stoffe) konnten *Schönheimer* und *Hummel* zeigen, dass die Cholesterinester gespalten werden müssen, bevor sie zur Resorption gelangen. Nach einer 14tägigen Verfütterung von diesen Stoffen wurden die Tiere getötet und die Leber auf Cholesterin und Oxalate untersucht. Cholesterin war in grossen Mengen vorhanden, Oxalate fehlten. In die Leber gelangt die Hauptmenge des Cholesterins unter dem Umstande der schnellen Resorption. Wenn keine Oxalate nachzuweisen waren, so muss sich das Cholesterin von ihm getrennt haben. Daraus schliessen die Autoren, dass *im Darme eine Spaltung stattgefunden hat.*

Auf der andern Seite beweisen die Versuche von *Fröhlicher* und *Sulimann* (20), dass *Cholesterin in der Darmwand verestert wird;* sie bestimmten Gesamtcholesterin und freies Cholesterin in der Darmlymphe nach Verfütterung von Cholesterin in Triolein.

Versuche mit Triolein und Cholesterin

| Nr. | Versuch | Menge der gesamten Lymphe in cm³ | Dauer der Resorption | Gesamtcholesterin in mg % | Freies Cholesterin in mg % | Ester mg % | % Ester des gesamten Cholesterins | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 1,5 g Cholesterin + 20 cm³ Triolein | 3,5 | 6 Std. 30′ | 115,00 | 63,5 | 51,5 | 45,00 | Tier trächtig |
| 6 | Dasselbe + 20 cm³ Triolein | 2,3 | 7 Std. 30′ | 139,50 | 115,50 | 24,0 | 18,0 | — |
| 8 | Dasselbe + 20 cm³ Triolein | 6,0 | 6 Std. 00′ | 129,00 | 91,2 | 37,8 | 29,3 | — |
| 9 | 3×5 g Cholesterin + 20 cm³ Triolein | 5,2 | 54 Std. 00′ | 386,00 | 306,00 | 80,0 | 20,7 | Durchfälle, Darmschleimhautentzündung |
| 12 | 2 g Cholesterin + 20 cm³ Triolein | 5,5 | 7 Std. 00′ | 229,00 | 116,00 | 113,00 | 49,00 | — |
| 14 | 3×2 g Cholesterin + 20 cm³ Triolein | 3,5 | 54 Std. 00′ | 151,8 | 91,3 | 60,5 | 40,00 | trächtig, leichte Durchfälle |
| 24 | 1,5 g Cholesterin + 5 g Triolein | 6,5 | 8 Std. 00′ | 191,7 | 130,5 | 61,2 | | |
| 25 | Dasselbe + 5 g Triolein | 10,0 | 7 Std. 00′ | 49,00 | 22,5 | 26,5 | 54,00 | |
| | | | | 65,1 | 40,0 | 25,1 | 38,5 / 37,0 | — — |

Tabelle V (nach *Sulimann*)

## II. Treten bei Hyperthyreose Resorptionsstörungen des Cholesterins auf?

Bei Hyperthyreose stellen wir im allgemeinen eine Senkung des Blutcholesterinspiegels fest. Wir weisen auf eine Zusammenfassung von *J. Abelin* (Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie: Die Physiologie der Schilddrüse, Seite 126) und die umfangreiche Literatur über den Cholesterinspiegel im Blute bei Hyperthyreose hin. Unter vielen andern Ursachen, die zu einem niedrigen Cholesterinspiegel führen, kommt auch eine Resorptionsstörung in Frage. Diese tritt auf bei Fehlen von Fetten und Dünndarmsaft, bei Veränderungen der Darmschleimhaut selbst und bei Zirkulationsstörungen (Thrombosen) in den Lymphbahnen oder im Pfortaderkreislauf. Alle Störungen nervöser Art, die mit einer vermehrten Darmperistaltik einhergehen und dadurch die Verweildauer verkürzen, müssen notwendigerweise zur Verminderung oder Aufhebung der Resorption führen.

*Wendt* (41) weist auf die Durchfälle hin, die bei Basedowikern oft in grossem Ausmasse auftreten. Sie sind eine Folge der abnormal gesteigerten Darmperistaltik, die durch eine Steigerung des Vagustonus erklärt wird. Es ist verständlich, dass bei einer starken Beschleunigung der Darmpassage die Fermente im Darmsaft nur ungenügende Zeit auf Nahrung einwirken können, auch wenn das Darmepithel normal funktioniert. Anderseits ist die Darmschleimhaut nicht in der Lage, die zur Resorption bereitgestellten Nahrungsstoffe schnell genug zu resorbieren. In *Wendts* Versuchen traten bei Basedow Verluste von 50 % Öl auf, bei Eingabe von 100 g. Bei Fällen, die keine Störungen von seiten des Stuhlganges zeigten, waren die Fettverluste nur 10—15 %. *Wendt* schreibt die Störung der Fettresorption bei den Basedowkranken der vermehrten Darmperistaltik zu. Sekundär dürften dann, infolge der Passagebeschleunigung der Ingesta sich entwickelnde enteritische Prozesse, also Veränderungen der Darmschleimhaut, Resorptionsstörungen auftreten. Die Kranken von *Wendt* zeigten normale Fermentmengen im Duodenalsaft bzw. in den Faeces und normale Diastasewerte im Blute und im Harne. Dadurch schliesst er eine Störung von seiten des Pankreas aus. Wohl wäre auch bei der Cholesterinresorption eine krankhafte Peristaltik als Grund für den niedrigen Blutcholesterinspiegel anzunehmen. Es zeigte sich aber, dass dieser auch, wie *Schally* (31) beweist, bei Basedowfällen mit Obstipation eindeutig vorhanden ist.

Eine Störung im Darmsaft und den Fermenten ist analog dem Fettstoffwechsel nicht anzunehmen.

Die Gallenausscheidung spielt, wie oben angedeutet ist, keine Rolle bei der Resorption von Cholesterin.

Thrombosen und andere Verschlussmomente wurden nicht nachgewiesen.

Wir kommen zu der Auffassung, dass *Resorptionsstörungen bei der Hyperthyreose eintreten können*, niemals aber zu einer Verarmung des Körpers an Cholesterin oder zu einem niedrigen Cholesterinspiegel im Blute führen. Auch ist, wie wir im nächsten Kapitel sehen werden, der Körper nicht unbedingt auf das Nahrungscholesterin angewiesen.

## III. Der intermediäre Stoffwechsel des Cholesterins

### 1. Cholesterinbilanz und Synthese

Der eine Weg, im Körper eine Vermehrung des Cholesterins zu bewirken, ist die Zufuhr von resorptionsfähigem Nahrungscholesterin. Der andere ist der, dass der menschliche oder tierische Organismus selbst in der Lage ist, Cholesterin zu synthetisieren. Die Resorption darf nach dem Vorhergesagten als gesichert angenommen werden. Wie verhält es sich nun mit der Synthese? Diese Frage entscheidet eine genaue Bilanz. Ist die Bilanz negativ, d. h. ist die Summe des ausgeschiedenen Cholesterins grösser als die des zugeführten, so scheint bei gleichbleibendem Gesamtcholesteringehalt des Gesamtorganismus die Synthese erwiesen zu sein. Die Aufgabe ist, wie wir sehen werden, verschieden gelöst worden.

Es scheint uns wichtig, besonders beim Menschen, den jungen noch wachsenden Organismus und den erwachsenen verschieden zu betrachten. Beim jungen konnte dank der Versuchsanordnung die Synthese nachgewiesen werden, beim erwachsenen Menschen aber darf nur anhand des Tierexperimentes auf eine Synthese geschlossen werden.

#### *a) Cholesterinbilanz des wachsenden Organismus*

*Thannhauser* und *Schaber* (37) untersuchten den Cholesteringehalt in unbebrüteten Eiern und solchen, die längere Zeit bebrütet wurden. Sie fanden eine Zunahme des Gesamtcholesterins um 10,7 %. Die *Cho-*

*lesterinester hatten um 128 % zugenommen, während das freie Cholesterin um 26 % vermindert war.* Die Zahl von vier Versuchen an bebrüteten Eiern mit den relativ grossen Schwankungen im Resultat scheint uns etwas klein, um die Synthese im Ei zu beweisen.

*Damm* (14) bestätigt die Annahme, während *Beumer* und *Gardner keine Vermehrung des Gesamtcholesterins* finden. In den Versuchen von *Beumer* (4), die an Gehirnen von Säuglingen verschiedener Altersstufen ausgeführt wurden, fand eine *deutliche Vermehrung des Cholesterins statt*, obschon die Bilanz bei der cholesterinreichen Nahrung immer eine negative war; d. h. also, dass der Organismus sowohl dem Cholesterinbedürfnis des wachsenden Gehirns nachkam und dabei auch noch mehr Cholesterin ausscheiden konnte, als ihm durch die Nahrung zugeführt wurde.

| Diagnose | Alter | Körpergewicht g | Hirngewicht g | Gesamtcholesterin im Gehirn g |
|---|---|---|---|---|
| Neugeborenes . . . . | — | 3050 | 332 | 1,507 |
| Neugeborenes . . . . | 24 Stunden | 3400 | 400 | 2,868 |
| Pneumonie . . . . . | 2 ½ Monate | 3800 | 540 | 4,272 |
| Lungentuberkulose . . | 5 Monate | 5700 | 650 | 5,883 |
| Tb. Menningitis . . . | 9 Monate | 6000 | 800 | 7,682 |
| Tetanie-Tod . . . . . | 18 Monate | 9000 | 860 | 12,140 |

Tabelle VI (nach *Beumer*)

Es könnte daran gedacht werden, dass bei diesen kranken Individuen das Wachstum des Gehirns auf Kosten anderer schlecht entwickelter Organe vor sich gegangen und der Cholesteringehalt im Verhältnis zum übrigen Organismus ein zu hoher wäre. *Wacker* und *Beck* (39) bestätigen die Versuche von *Beumer*.

An zwei Würfen von Hunden, von welchen eine Hälfte sofort getötet und als Gesamttiere analysiert wurden, die andere Hälfte cholesterinarm ernährt und erst viele Tage nachher getötet wurde, konnten *Beumer* und *Lehmann* (6) eine *starke Zunahme des Cholesterins bei negativer Bilanz* beweisen. Dieser klassische Versuch war wohl einer der ersten, der eine Synthese sicherstellte.

| Nr. | getötet | Anfangs-gewicht der Tiere g | End-gewicht g | Zufuhr an Cholesterin g | Gesamt-Cholesteringehalt der Hunde g | Cholesterin-zunahme in 28 Tagen g |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Wurf I* | | | | | | |
| 1 | sofort | 620 | — | — | 1,045 | — |
| 2 | sofort | 490 | — | — | 0,924 | — |
| 3 | nach 28 Tagen | 475 | 1150 | 0,0655 Cholesterin | 1,993 | 1,069 |
| *Wurf II* | | | | | | |
| 1 | sofort | 540 | — | — | 0,802 | — |
| 2 | nach 33 Tagen | 555 | 1330 | 0,0861 Cholesterin | 2,363 | 1,561 |

Tabelle VII (nach *Wacker* und *Beck*)

Im Gegensatz zu *Beumer* ist *Heinlein* (22) der Ansicht, die Versuche müssten unter physiologischen Bedingungen durchgeführt werden. Er fütterte seine Hunde mit Hundemilch, die an und für sich fettreich ist und eine cholesterinreiche Kost darstellt. In diesen Versuchen trat nie eine negative Bilanz auf. Er schliesst daraus, dass der wachsende Organismus das Nahrungscholesterin braucht und auch verwerten kann. Es stellt sich nun auch die Frage, ob dieses zugeführte Cholesterin genügt, um den Bedarf zu decken, oder ob auch bei positiver Bilanz eine Synthese stattfindet. Aus den Berechnungen findet *Heinlein*, dass der *Körper neben dem Nahrungscholesterin noch 687 mg synthetisiert hat.*

Alle diese Versuche beweisen, dass das Nahrungscholesterin verwertet wird, aber niemals allein genügt. Die Synthese ersetzt den fehlenden Teil. Es wird bei cholesterinarmer Nahrung sogar soviel produziert, dass die Bilanz negativ wird.

### *b) Cholesterinbilanz des erwachsenen Organismus*

In ausgedehnten Bilanzversuchen am erwachsenen Menschen, die sich über viele Wochen erstreckten, suchten *Thannhauser* und Mitarbeiter den Nachweis zu erbringen, dass bei dauernder cholesterinarmer Kost die Cholesterinbilanz positiv wird, d. h. dass der *Organismus auf das Nahrungscholesterin angewiesen ist* (s. Tabelle Nr. I im Kapitel Resorption).

Wenn wir die Bilanz betrachten, so sehen wir, dass in den ersten Perioden die Cholesterinausscheidung grösser ist als die Einnahme, auch

die Eingabe von 2 g Cholesterin macht die Bilanz nicht positiv. Die Nachperioden bringen nur positive Bilanzen. *Thannhauser* erklärt dies so, dass der Organismus nach 15tägiger cholesterinarmer Ernährung beginnt, das zugeführte Nahrungscholesterin einzusparen und zu retenieren. Auf die Zugabe von in Fett gelöstem Cholesterin bleibt die Bilanz auch positiv. Dann aber scheidet er den Cholesterinüberschuss in der zweiten Nachperiode wieder aus, was die Bilanz für kurze Zeit negativ macht, und fährt mit der Retention wieder weiter. Ähnlich verhaltet sich die Bilanz bei Eingabe von Cholesterin in Triolein und Cholesterinester in Triolein. *Thannhauser* wendet gegen die Versuche von *Wacker* und *Beck* (39) und *Beumer* ein, dass sie während einer allzu kurzen Zeit durchgeführt worden seien, dass vielleicht auch bei länger dauernder Versuchsanordnung eine positive Bilanz aufgetreten wäre. Eine positive Bilanz tritt in seinen Versuchen erst auf, wenn sich der Körper des überschüssigen Cholesterins entledigt. Er anerkennt *keine Cholesterinsynthese im menschlichen Körper oder höchstens nur eine sehr wenig ausgeprägte.*

Eine dauernd negative Bilanz finden *Beumer* und *Heppner* bei erwachsenen, cholesterinfrei ernährten Hunden.

*Heinlein* fordert auch hier, die Versuche mit normaler Kost durchzuführen. Die cholesterinarme Kost gehöre zu unphysiologischen Bedingungen, auf welche die Organismen auch unphysiologisch antworten. Mit cholesterinreicher Kost gefütterte Hunde wiesen bei Zufuhr von einigen hundert mg Cholesterin stets eine Ausfuhr auf, die bedeutend hinter ersterer zurückstand. Somit wurde die *Bilanz stets eine positive.* Soll man nun eine Synthese im Organismus annehmen oder nicht?

Die Hauptschwierigkeit in diesen Verlust- und Gewinnrechnungen liegt darin, dass man nicht weiss, ob das durch die Nahrung zugeführte Cholesterin sich nicht nur wie ein Ballaststoff verhalten könnte, der durch den Körper zerstört, in andere Produkte umgewandelt oder gespeichert wird, um bei der ersten besten Gelegenheit abgestossen zu werden. Eine positive Bilanz würde demnach noch lange nicht bedeuten, dass der Körper auf das Nahrungscholesterin angewiesen ist. Nach den Ansichten gewisser Autoren kommt er ja auch ohne eine Zufuhr von Cholesterin aus. Anderseits beweist eine negative Bilanz nicht, dass das Cholesterin, das gegenüber dem eingeführten in vermehrtem Masse ausgeschieden wird, nicht aus den Cholesterinspeicherorganen stammt und dass somit diese negative Bilanz nur ein Ausdruck einer Entspeicherung und nicht einer Synthese ist.

Aus diesen Gründen müssen Bilanzversuche angestellt werden, wo Einfuhr, Speicherung, Entspeicherung, Umwandlung, Zerstörung und Ausscheidung berücksichtigt werden.

Zu den interessantesten Versuchen gehören diejenigen von *Schönheimer* und *Breusch* (33). Die Autoren benutzten erwachsene Mäuse, bestimmten den Gesamtcholesteringehalt des ganzen Tierkörpers und zogen die Bilanz in Rechenschaft. Die Dauer der Experimente schwankte zwischen 25—36 Tagen.

Eine Serie von Mäusen wurde mit Brot allein gefüttert, eine andere mit Brot und Fett, die dritte mit Brot und einem kleinen Betrag von Cholesterin, die vierte mit Brot und einem grossen Betrag von Cholesterin, und die letzte Ernährungsart von den nachstehend wiedergegebenen Versuchstieren bestand aus einer Verfütterung von Glycocholsäure in hohen Beträgen.

Normaler Cholesteringehalt des Gesamttieres (7 Tiere): 0,29 % für ♂; 0,31 % für ♀.

Cholesterol Balance on Standard Diets

| Diet | Experiment Nr. | Weight of 2 mice g | Duration of Experiment days | Sterol | | Synthesis mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Calculated mg | Found mg | |
| Bread alone | 1 | 33 | 27 | 148 | 172 | +124 |
| | 13 | 40 | 30 | 169 | 275 | +106 |
| | 42 | 33 | 28 | 148 | 255 | +107 |
| | 14 | 44 | 25 | 181 | 249 | + 68 |
| | 59 | 37,5 | 28 | 161 | 258 | + 97 |
| | 62 | 41,5 | 29 | 174 | 276 | +102 |
| Average synthesis per mouse per day + 1,8 | | | | | | |
| Bread and fat | 43 | 38 | 30 | 173 | 286 | +113 |
| | 44 | 32 | 28 | 155 | 289 | +134 |
| | 47 | 34 | 31 | 172 | 285 | +113 |
| | 49 | 39 | 27 | 187 | 310 | +123 |
| Average synthesis per mouse per day + 2,1 | | | | | | |

Cholesterol Balance with Administration of various *Substances to the Diet*

| Substance Administration | Experiment Nr. | Weigth of 2 mice g | Duration of Experiment days | Sterol | | Synthesis mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Calculated mg | Found mg | |
| Cholesterol, moderate amount | 53 | 28 | 31 | 333 | 408 | + 75 |
| | 54 | 27 | 30 | 330 | 406 | + 76 |
| | 65 | 27 | 36 | 330 | 391 | + 61 |
| | 66 | 27 | 34 | 330 | 397 | + 67 |
| Average synthesis per mouse per day + 1,1 mg | | | | | | |
| Cholesterol, large amounts. | 51 | 34 | 25 | 1461 | 1115 | —346 |
| | 52 | 38 | 27 | 1473 | 1292 | —181 |
| | 56 | 38 | 26 | 1473 | 1320 | —153 |
| | 66 | 29 | 30 | 1446 | 1226 | —220 |
| Average destruction per mouse per day + 4,5 mg | | | | | | |
| Glycocholic acid, large amounts. | 6 | 38 | 28 | 173 | 198 | + 25 |
| | 7 | 28 | 29 | 143 | 175 | + 32 |
| | 8 | 39 | 20 | 176 | 199 | + 23 |

Tabellen VIII (nach *Schönheimer* und *Breusch*)

*Zusammenfassend kann folgendes angegeben werden:*

1. Cholesterin kann im tierischen Organismus synthetisiert werden.
2. Die Synthese kann so ausgedehnt sein, dass sich die Cholesterinmenge in einem Monat im Körper der Ratte verdoppelt. Dies geschieht dort, wo wenig Cholesterin zugeführt wird.
3. Grosse Mengen von zugeführtem Cholesterin bewirken nicht eine Synthese, sondern einen Abbau derselben.
4. Der Cholesterinabbau ist damit bewiesen.

*Irvine*, *Page* und *Menschick* (23) machten ähnliche Versuche an Tieren. Auch sie stellten eine Zerstörung von Cholesterin im Organismus fest, wenn cholesterinreiche Nahrung verfüttert wurde.

Während der Wachstumsperiode kann das Cholesterin im Körper synthetisiert werden. Der Erwachsene ist wohl auch in geringem Masse zu dieser Synthese befähigt, besonders wenn die Nahrung ihm nicht die

nötige Menge davon zuführt. Diese Ansicht wird gestützt durch die Versuche an erwachsenen Tieren.

Über den Ort, wo die Synthese stattfindet, sind wir sehr schlecht orientiert. *Chauffard* (11) und seine Schüler betrachten die Nebenniere als Ort der Cholesterinbildung. Es zeigt sich aber, dass nach Entfernung der Nebenniere der Cholesterinspiegel im Blute sogar etwas erhöht ist, dadurch wird die Fähigkeit der Cholesterinbildung wiederlegt [*Wacker* und *Hueck* (40)]. Auch das Corpus luteum wurde verantwortlich gemacht, was aber nicht bestätigt werden konnte *(Chauffard)*. Die Leber wurde als Cholesterinbildner betrachtet, wofür nie ein einwandfreier Beweis erbracht wurde. Weder die Experimente von *d'Artom* und *Reichert* (2), die überlebende Leber mit defibriniertem Blute zu durchströmen und dabei eine Cholesterinvermehrung zu finden, noch die Untersuchungen von *Leites* (25) können einer scharfen Kritik standhalten.

*Bürger* (8) und *Schally* (31) glauben, dass nicht ein einzelnes Organ für die Cholesterinsynthese verantwortlich gemacht werden kann, sondern dass es eine Eigenschaft aller noch wachsenden Zellen sei. Der Erwachsene, dessen Zellen diese Eigenschaft weitgehend verloren haben, kann nur im Notfalle das fehlende Cholesterin durch Synthese ersetzen.

### 2. Abbau und Umwandlung des Cholesterins

Von grossem Interesse ist die Frage, ob der Organismus, der die Fähigkeit besitzt, ringförmige Körper aufzubauen, dieses Ringsystem wieder zu spalten vermag.

Zahlreiche Autoren suchten nach solchen Abbauprodukten des Cholesterins.

Gerade auch die Versuche von *Page*, *Irvine* und *Menschick* und von *Schönheimer* und *Breusch* weisen eindeutig auf einen Abbau von Cholesterin hin.

*Lifschütz* (26) fand ein Abwandlungsprodukt, das er zuerst im Wollfett entdeckte und das er dann mit Hilfe seiner Reaktion im Blutfett, Knochenmark, Gehirn, Pankreas und Leber nachgewiesen hat. Dieses «*Oxycholesterin*» soll beim Durchgang des Blutes von der Pfortader zur Lebervene durch die Leber bis zu 60 % zurückgehalten werden. *Lifschütz* glaubt, dass dieses Oxycholesterin in der Leber zu Gallensäuren umgewandelt werde, was von keiner andern Seite eine Bestätigung erhalten hat. Es scheint festzustehen, dass sein Oxycholesterin wohl ein Oxyda-

tionsprodukt des Cholesterins, das Cholesterin aber nicht angegriffen ist und somit dem Organismus durch diese Experimente die Fähigkeit der Sprengung nicht zugesprochen werden darf.

Ein anderes Produkt, das aus dem Cholesterin entstanden ist, ist das *Metacholesterin; Lifschütz* (27) glaubt, dass es sich hier um eine wesentlich oxydablere Form, als die Gallensäuren es sind, handelt. Diese Versuche führten nicht zum Beweise des Abbaues von Cholesterin.

In naher Beziehung zum Cholesterin steht auch das Ergosterin; auch dieser Stoff könnte ein Umwandlungsprodukt des Cholesterins sein. *Beumer* zeigt in einem Versuche, dass die Bilanz des Ergosterins eine positive ist. Das heisst, dass das *Ergosterin im Tierkörper gar nicht aufgebaut werden kann*, im Gegensatz zur Pflanze. Damit scheidet es auch als Abbau- resp. Umwandlungsprodukt des Cholesterins aus.

Sehr schwierig gestaltet sich die Frage, ob *Cholesterin zu Gallensäuren umgewandelt* werden kann. Die chemische Verwandtschaft soll hier nicht diskutiert werden; wir verweisen auf die Literatur.

*Thannhauser*, *Enderlen* und *Jencke* (36) machen auf die Tatsache aufmerksam, dass die Substanzen, welche mit dem Cholesterin verwandt sind, am Gallenfistelhund *keine Zunahme der Gallensäurebildung* bewirken. Dagegen bringt die intravenöse Injektion von Substanzen, die mit Gallensäuren denselben sterischen Bau aufweisen, eine starke Zunahme der Gallensäuren.

Der Versuch am Gallenfistelhund soll die Wirkung von zugeführtem Allocholesterin auf die Gallensäurebildung illustrieren. Die Versuche wurden erst längere Zeit nach der Operation begonnen, so dass wir schon von Beginn an mit stabilen, normalen Verhältnissen rechnen können und veränderliche Normalwerte kriegen. In fünftägigen Abständen wurde jedesmal zuerst Cholesterin in hochkonzentrierter kolloidaler Lösung, darauf die entsprechende Menge von Allocholesterin injiziert. Dadurch werden die Unterschiede recht deutlich ersichtlich. Es tritt *auf Zugabe von Allocholesterin eine Vermehrung der Gallensäuren* um 1,5 g, d. h. um das Dreifache der zugegebenen Menge ein. Entsprechend der vermehrten Cholsäure finden wir auch die Cholesterinausscheidung im Versuch auf über das Doppelte vermehrt. Prozentual geringer ist die Vermehrung des unverseifbaren Übrigen. Einen Einfluss der Cholesterininjektion auf die Gallensäurebildung betrachten die Verfasser nach diesen Versuchen *nicht* als gesichert.

Gallenfistelhund 10

| Datum | Gewicht in kg | Gallenmenge in cm³ | Cholesterin in mg | Übriges Unverseifbares | Cholsäure in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 28. III. | 18,1 | 245 | 41,0 | 74,1 | 1,791 | |
| 29. III. | | 220 | 44,7 | 68,5 | 1,660 | |
| 30. III. | | 140 | 18,3 | 33,4 | 0,843 | |
| 31. III. | | 120 | 12,9 | 23,0 | 0,524 | |
| 1. IV. | | 160 | 19,3 | 31,8 | 0,919 | |
| 2. IV. | 17,0 | 210 | 30,6 | 68,9 | 1,214 | 1,4 g Cholesterin intravenös |
| 3. IV. | | 130 | 10,6 | 44,5 | 0,823 | |
| 4. IV. | | 190 | 21,7 | 45,5 | 1,182 | |
| 5. IV. | | 235 | 25,8 | 60,2 | 1,510 | |
| 6. IV. | | 170 | 28,8 | 60,8 | 1,643 | |
| 7. IV. | 17,0 | 250 | 48,9 | 76,4 | 1,771 | 1,4 g Allocholesterin intravenös |
| 8. IV. | | 390 | 73,7 | 80,0 | 2,436 | |
| 9. IV. | | 130 | 30,3 | 37,7 | 1,449 | |
| 10. IV. | | 260 | 55,7 | 84,0 | 2,528 | |
| 11. IV. | | 180 | 43,3 | 50,1 | 2,077 | |

Tabelle IX (nach *Thannhauser*, *Enderlen* und *Jencke*)

Als Nebenbefund bei den Versuchen von *Thannhauser* (35) (siehe Tabelle Nr. I) ist bei Zugabe von Cholesterin keine vermehrte Gallensäureausscheidung zu ersehen.

Man kann heute mit Bestimmtheit sagen, dass der tierische Organismus imstande ist, Gallensäuren synthetisch zu bilden, und dass ein Übergang von Cholesterin in Gallensäuren nur bei den Isomeren des Cholesterins, dem Allocholesterin und dem Koprosterin nachgewiesen ist.

Einem Versuch von *Csyhlarz*, *Fuchs* und von *Fürth* (13) und *Beth* (3), welche eine Zunahme der Gallensäuren bei Eingabe von Cholesterin zeigen sollen, und den Versuchen von *Goodmann* (21) und *Forster* und *Hooper* (19), die keine Zunahme zeigen, misst *Thannhauser* keine absolute Beweiskraft zu, da die Versuchsanordnung nicht zulänglich war.

Über die Bilanz, die Synthese, den Abbau und die Umwandlung des Cholesterins, also über den gesamten intermediären Stoffwechsel bei Tieren, die mit Schilddrüse gefüttert wurden, liegen in der Literatur nicht viele Angaben vor. Wir erkennen wohl Verschiebungen des Cho-

lesterins von einzelnen Organen in andere, wissen aber nicht, ob dies wirkliche «Verschiebungen» sind oder ob im einen Organ ein vermehrter Abbau, im andern eine vermehrte Synthese stattgefunden hat.

## IV. Der Cholesteringehalt der Organe und dessen Veränderung nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon

Nachdem wir, bei mit Schilddrüse gefütterten Tieren, keine bestimmten Anhaltspunkte für eine Resorptionsstörung finden konnten und der intermediäre Stoffwechsel auch noch zu wenig erforscht ist, um feste Schlüsse ziehen zu dürfen, wenden wir uns nun einem Abschnitte zu, der von einigen Autoren behandelt wurde und wo auch wir einen Teil dazu beigetragen haben. Es handelt sich um den Cholesterinhaushalt des hyperthyreoidisierten Organismus.

Als Versuchstiere eignen sich die Ratten ganz besonders gut. Einmal sind sie als Omnivoren den Menschen in der Physiologie und Pathologie sehr ähnlich. Dies ist beim Cholesterin wichtig, nachdem wir gesehen haben, wie verschieden die Organismen von Herbivoren, Karnivoren und die des Menschen bei der Resorption von Cholesterin reagieren. Es schien gerade, als ob Cholesterin für die Herbivoren nur ein Ballaststoff wäre, der vom Körper nicht verarbeitet würde. Dann erwiesen sich die Rattenorgane, was die Grösse anbetrifft, als sehr gut verarbeitbar. Mit den Veränderungen des Cholesteringehaltes bestimmter Organe nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon befassen sich folgende Autoren:

*Pasternack* und *Page* (28) untersuchen Blut, Leber, Muskeln und Gehirn von Ratten. Sie bestimmen die Normalwerte des Cholesteringehaltes dieser Organe und die Werte bei hyperthyreoidisierten Tieren.

*Abelin* (1) untersucht den Cholesteringehalt der Haut und Lunge von normalen und hyperthyreoidisierten Ratten.

*Vignes* (38) untersucht den Cholesteringehalt der Leber und der eviszerierten Körper bei normalen Ratten und solchen, die mit Schilddrüsenhormon behandelt wurden.

*Sakai* (30) bestimmt die Normalwerte des Cholesteringehaltes der Leber und Nebennieren von Meerschweinchen, dann auch den Cholesteringehalt nach Eingabe des Schilddrüsenhormons.

Wir haben systematische Untersuchungen am Rattengehirn durchgeführt und auch die Rattenmilz unseren Betrachtungen unterzogen.

Als Versuchstiere benutzten wir weisse und einige schwarzweisse Ratten. Sie wurden in sauberen Glaskäfigen gehalten und mit Milch, aufgeweichtem Brot und Semmeln gefüttert. Um den Vitaminbedarf zu decken, wurde ihnen täglich grünes, rohes Gemüse und Apfelschalen dargereicht. Dies ist eine physiologische und cholesterinreiche Kost für die Ratten, die sich auch in der Freiheit von Abfällen ernähren. Damit erfüllen wir die Forderung von *Heinlein* (22), die Tiere unter physiologischen Bedingungen zu ernähren.

Die Hyperthyreose erzeugten wir durch Eingabe von getrockneter Schilddrüse, Schilddrüsenextrakt und Thyroxin. Um eine Kontrolle über die Einnahme in unseren Händen zu haben, verabfolgten wir das in Wasser aufgeschwemmte und mit einem Mörser fein verriebene Schilddrüsenpulver direkt mit einer Spritze und Magensonde in den Magen. Das Thyroxin wurde subkutan injiziert. Täglich wurde dieselbe Dosis einmal verabreicht. Als Präparate benutzten wir:

1. Thyreoidea siccata (Siegfried) mit einem Jodgehalt von 0,2 %, die wir in einer Dosis von 100 mg eingaben.
2. Thyreoidea siccata (Merck) mit einem Jodgehalt von 0,41 %, die wir in einer Dosis von 50 mg verfütterten, damit sie dem Jodgehalt nach 100 mg Thyreoidea siccata von 1. entsprach.
3. Thyreoidea siccata (Siegfried) Jodgehalt 0,1 %. Dosis von 200 mg, damit sie dem Jodgehalt nach 100 mg der Thyreoidea siccata von 1. entsprach.
4. Thyroxin Roche: 0,25 mg bis 0,5 mg subkutan.
5. Gepufferter Auszug aus frischer Schilddrüse in einer Menge, die dem Jodgehalt nach 100 mg Thyreoidea siccata von 1. entspricht.

Mit einem Heisshunger wurde jeweils das Futter verzehrt und begierig bereitgestelltes Wasser getrunken. Das Fell war warm anzufühlen und gut durchblutet. Die Haare standen aufrecht, waren struppig und oft feucht. Die Schnauzhaare zeigten hastige Bewegungen. Oft zitterten die Tiere am ganzen Leibe. Die Augen waren meist dunkelrot und stark hervorstehend, die Atmung war beschleunigt. Nach 14tägiger Behandlung machten sie uns den Eindruck von schwerkranken Tieren und lagen apathisch in ihren Käfigen. Einige Tiere starben auch um diesen Zeitpunkt herum.

Interessant ist zu erwähnen, dass die Tyroxin-Tiere viel nervöser wurden und oft enorm abmagerten. Man fühlte nur noch Haut und

Knochen. Ihr Appetit liess aber nicht nach, sie waren munter und bewegten sich sehr lebhaft im Käfig auch nach einer 14tägigen Behandlung. Der Eindruck des «Schwerkrankseins» fehlte.

### *Cholesteringehalt des Gehirns*

### *Verarbeitung des Gehirns*

Die Tiere wurden getötet, nachdem sie 16 Stunden nichts mehr gefressen hatten. Das Gehirn wurde herausgenommen und sofort das Cholesterin extrahiert und nach der Methode von *Windaus* gravimetrisch bestimmt. (Methodik: siehe Schlussteil.)

Wir untersuchten folgende Tiere:

1. 14 normale Ratten.
2. 2 Ratten, die 3 Tage lang,
   3 Ratten, die 6 und 7 Tage lang,
   7 Ratten, die 13 und 14 Tage lang
   unter dem Einfluss einer täglichen Dosis von je 50 mg Thyreoidea siccata (Merck) resp. 200 Thyreoidea siccata (Siegfried) standen. Massgebend für die Dosis ist der Jodgehalt (s. oben).
3. 5 Ratten, denen während 13—16 Tagen täglich 0,25—0,5 mg Thyroxin injiziert wurden.
4. 4 Ratten, die während 6 Tagen mit einem gepufferten Auszug aus frischer Schilddrüse in einer Menge, die dem Jodgehalt nach 100 mg Trockenschilddrüse mit einem Jodgehalt von 0,1 % entspricht.
5. 3 Ratten, die vor einiger Zeit schon einmal stark hyperthyreoidisiert waren und nun nach einer längeren Pause neuerdings 9 Tage lang mit Thyreoidea siccata (wie 2) behandelt wurden.

*Bestimmung des Cholesteringehaltes des Gehirns bei normalen Ratten und Ratten, die mit Schilddrüse behandelt wurden* (♀ und ♂ zusammen)

| | |
|---|---|
| Normaltiere (13): | |
| Höchster Wert | 2,18 % |
| Niedrigster Wert | 1,725 % |
| Mittelwert | 1,896 % |
| 3 Tage lange Behandlung mit Thyreoidea siccata (2): | |
| Höchster Wert | 1,758 % |
| Niedrigster Wert | 1,682 % |
| Mittelwert | 1,720 % |
| 6 Tage lange Behandlung mit Thyreoidea siccata (5): | |
| Höchster Wert | 1,804 % |
| Niedrigster Wert | 1,643 % |
| Mittelwert | 1,721 % |

6 Tage lange Behandlung mit Schilddrüsenauszug (4):

| | |
|---|---|
| Höchster Wert | 1,770 % |
| Niedrigster Wert | 1,544 % |
| Mittelwert | 1,682 % |

13—14 Tage lange Behandlung mit Thyreoidea siccata (7):

| | |
|---|---|
| Höchster Wert | 2,203 % |
| Niedrigster Wert | 1,536 % |
| Mittelwert | 1,774 % |

13—16 Tage lange Behandlung mit Thyroxin (5):

| | |
|---|---|
| Höchster Wert | 2,100 % |
| Niedrigster Wert | 1,617 % |
| Mittelwert | 1,798 % |

Bereits einmal mit Schilddrüse vorbehandelte Tiere. Nochmalige Behandlung mit Thyreoidea siccata während 9 Tagen (3):

| | |
|---|---|
| Höchster Wert | 1,937 % |
| Niedrigster Wert | 1,825 % |
| Mittelwert | 1,932 % |

Zahlen in Klammern = Anzahl Tiere. Eine summarische Übersicht der erhaltenen Werte vermittelt folgende graphische Darstellung.

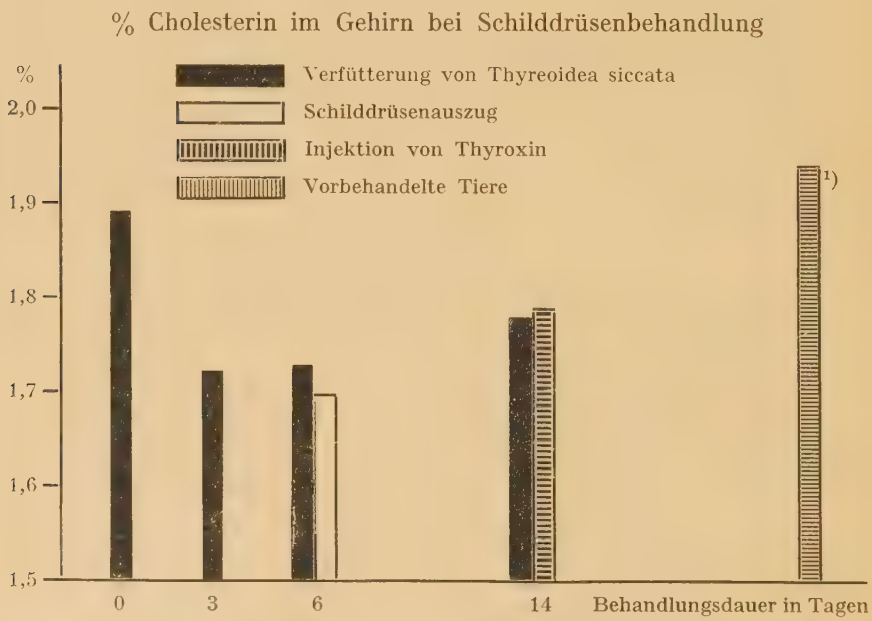



Abbildung I

[1]) Durchschnittlicher Cholesteringehalt des Gehirns von Tieren, die in zwei zeitlich weit voneinander liegenden Perioden mit Schilddrüse behandelt wurden. Solche Tiere erweisen sich auch sonst dem zweitmaligen Schilddrüseneinfluss sehr widerstandsfähig.

Differenz der Cholesterinmittelwerte in % der Normalmittelwerte

| | | |
|---|---|---|
| 3 Tage (Thyr. sicc.) | ▬▬ | 9,5 % |
| 6 Tage (Thyr. sicc.) | ▬▬ | 9,5 % |
| 6 Tage (Schilddrüsenauszug) | ▭ | 11,5 % |
| 13—14 Tage (Thyr. sicc.) | ▬▬ | 6,0 % |
| 14—15 Tage (Thyroxin) | ▤ | 5,3 % |
| Vorbehandelte Tiere | ▤ | +2,0 % |

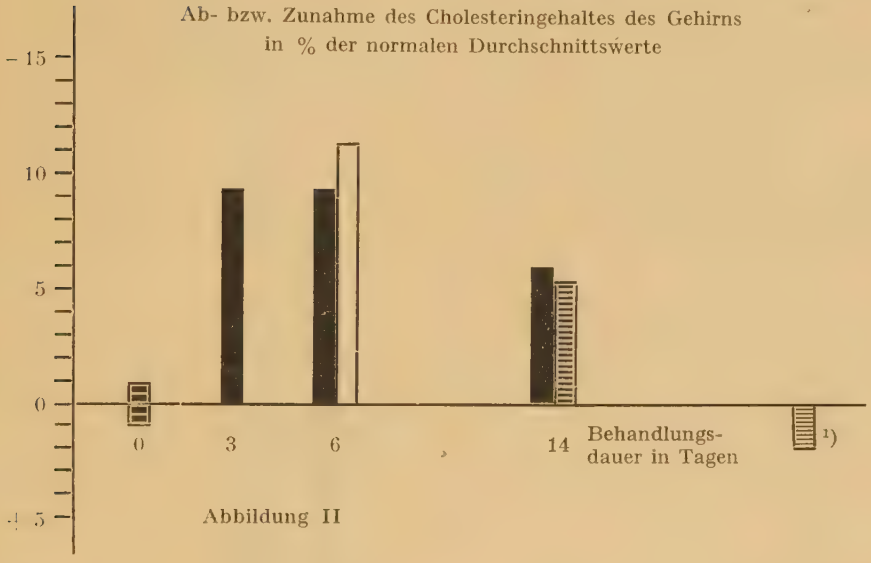



Abbildung II

Wir stellen folgendes fest:

1. Bei Tieren, die nur kurze Zeit mit Schilddrüse vorbehandelt werden, nimmt zuerst der Cholesteringehalt des Gehirns ziemlich stark ab.
2. Nach einer 14tägigen Behandlungsdauer mit Thyreoidea siccata beginnt der Cholesteringehalt des Gehirns wieder zu steigen.
3. Die schon einmal mit Schilddrüse behandelten Tiere reagieren bei einer wiederholten Hyperthyreoidisierung mit einer Erhöhung des Cholesterins im Gehirn.
4. Diejenigen Tiere, die mit einem Auszug von frischer Schilddrüse behandelt wurden, zeigen den kleinsten Cholesteringehalt.
5. Die mit Thyroxin behandelten Tiere unterscheiden sich kaum von denjenigen, die gleich lang mit Thyreoidea siccata behandelt worden waren.

[1]) Siehe Abbildung I.

*Cholesterinestergehalt des Gehirns*

Die Cholesterinester können vernachlässigt werden. Im Gehirn fanden wir 0,004 %, 0,0035 % und 0,0086 % mit der kolorimetrischen Methode bei hyperthyreoidisierten Tieren. Das Gehirn enthält bekanntlich praktisch ausschliesslich freies, nicht verestertes Cholesterin.

*Westenbrink* (42) gibt folgende Zahlen an:

Das Gehirn der weissen Ratte enthält 1,61 % freies und 0,13 % gebundenes Cholesterin.

Interessant gestaltet sich ein Vergleich der *Gewichtsverluste* der einzelnen Versuchstiere.

| | Durchschnittliche Gewichtsverluste in Gramm der Tiere über 200 g Körpergewicht | unter |
|---|---|---|
| 3 Tage (Thyr. sicc.) | 12,5 g | — |
| 6 Tage (Thyr. sicc.) | 23,5 g | 9,6 g |
| 6 Tage (Schilddrüsenauszug) | 22,5 g | 3,5 g |
| 13—14 Tage (Thyr. sicc.) | 57,5 g | 15,1 g |
| 14—15 Tage (Thyroxin) | 54,5 g | 33,1 g |
| Vorbehandelte Tiere | 6,0 g | — |

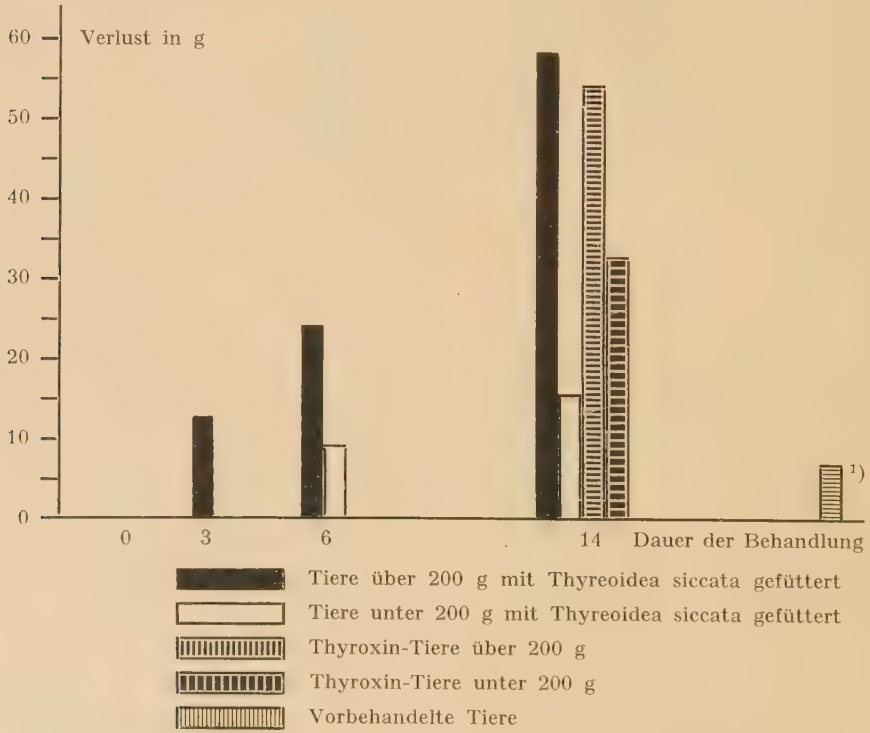



Abbildung III

[1]) Siehe Abbildung I.

1. Das Körpergewicht sinkt proportional der Behandlungsdauer. Es ist keine Tendenz zum Steigen vorhanden, wie dies beim Cholesteringehalt des Gehirns der Fall ist.

2. Die schweren Tiere (willkürliche Trennung) magern stärker ab als die leichtern.

3. Die Tiere, die mit einem Auszug aus frischer Schilddrüse behandelt wurden, verhalten sich gleich wie die, welche ebensolange mit Thyreoidea siccata behandelt wurden.

Eine Beziehung zwischen dem Körpergewicht und dem Cholesteringehalt des Gehirns der Ratten konnte nicht gefunden werden. Weder unter physiologischen Bedingungen noch im Hyperthyreoidismus sind Anhaltspunkte da, die die Versuche von *Sakai* an Meerschweinchen bestätigen.

Es besteht auch keine Beziehung zwischen Verlust an Körpergewicht und Verlust an Cholesterin im Gehirn. Während das Gewicht des Tieres weiter sinkt, hat der Cholesteringehalt des Gehirns die Tendenz zu steigen.

Wir untersuchten, angeregt durch die Vermutungen von französischen Autoren *(Chauffard)*, dass das Corpus luteum für die Cholesterinbildung verantwortlich gemacht werden muss, absichtlich männliche und weibliche Tiere. Weder unter den normalen Tieren noch bei solchen, die mit Schilddrüse gefüttert wurden, konnten wir einen geschlechtsbedingten Unterschied im Cholesteringehalt des Gehirns feststellen.

| | ♂ | ♀ |
|---|---|---|
| Normale Tiere . . . . . | 1,923 % (4 Tiere) | 1,884 % Cholesterin (9 Tiere) |
| Tiere nach einer Behandlung mit Thyreoidea siccata während 6 Tagen . . . . . | 1,686 % (2 Tiere) | 1,738 % Cholesterin (5 Tiere) |

Diese Zahlen liegen in der biologischen Schwankungsbreite und zum Teil auch in der Fehlerquote der Methode. Sie erlauben nicht, feste Schlüsse über Beziehungen zwischen dem Cholesteringehalt und dem Geschlecht der Tiere zu ziehen.

*Cholesteringehalt des Gehirns, des Blutes, der Leber und des Muskels*

*Pasternack* und *Page* (28) untersuchten Blut, Leber, Muskel und Gehirn von Ratten auf ihren Gehalt an Gesamtfett, Fettsäuren, Cholesterin, Phosphatide und bestimmten die Jodzahl der Fette.

Die Versuche wurden in Gruppen eingeteilt, die zeitlich ziemlich weit auseinanderliegen und in denen die bei verschiedener Behandlung an Tieren verschiedener Herkunft gewonnenen Resultate zusammengefasst sind.

Die Nahrung bestand aus magerem Hackfleisch, Wasser, später Milch und aufgeweichten Semmeln.

Eine Gruppeneinteilung wurde vorgenommen, da die Analysenwerte teils jahreszeitlich, teils durch die Herkunft und das Vorleben der Tiere, teils individuell bedingten Schwankungen unterworfen sind. Die Autoren teilten die Ratten je nach Gewicht, Aussehen, Benehmen etc. auf möglichst gleichmässige Versuchs- und Kontrollgruppen ein und verarbeiteten sie gleichzeitig.

*Gruppe A:* Injektion von 0,3—0,4 mg Thyroxin subkutan 1—6mal während des Versuches.

*Gruppe B:* Injektion von 0,6—2,0 mg Thyroxin subkutan 1—4mal während des Versuches.

*Gruppe C:* Tägliche Verfütterung von 0,15—0,2 g Thyreoidin (Merck) per os während 5 Wochen. Nach einer Unterbrechung von 14 Tagen wurde die Verfütterung von Thyreoidin erneut aufgenommen.

Durchschnittlicher Cholesteringehalt der Organe von normalen Tieren (21 Tiere)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Blut | 87 mg% | Muskel | 81 mg% |
| Leber | 254 mg% | Gehirn | 1,880 % |

Differenz der Mittelwerte in % der Normalmittelwerte

| *Gruppe A* | | *Gruppe B* | | *Gruppe C* | |
|---|---|---|---|---|---|
| Muskel | — 1% | Muskel | — 4% | Muskel | +20% |
| Leber | — 5% | Leber | — 4% | Leber | + 8% |
| Blut | — 4% | Gehirn | — 9% | Gehirn | + 5% |
| | | Blut | +16% | Blut | - 2% |

Wir stellen im allgemeinen eine Abnahme von Cholesterin in Gruppe A und B fest. In Gruppe C hat das Cholesterin überall zugenommen. Diese Tiere wurden, wie einige von unsern Tieren, in verschiedenen Zeit-

abständen behandelt. Dadurch haben sie eine Resistenz der Thyreoidea-vergiftung gegenüber erworben.

Gruppe B

| Versuch Nr. | Dauer des Versuches | Gesamtmenge des Thyroxins in mg | Körpergewicht am Anfang und am Ende | Leber in g | Relatives Lebergewicht in % des Körpergewichts | Gehirn-Cholesterin in mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 7 Std. | 0,6 | 157/154 | 5,0 | 3,2 | 2066 | Versuchsratten |
| 16 | 22 Std. | 0,8 | 172/164 | 5,0 | 3,0 | 1575 | |
| 17 | 20 Std. | 1,0 | 150/144 | 4,0 | 2,8 | 1317 | |
| 18 | 6 Tage | 4,0 | 175/158 | 5,2 | 3,3 | 1775 | |
| 19 | 2 Tage | 2,0 | 152/142 | 4,4 | 3,1 | 1573 | |
| 20 | 7 Tage | 5,0 | 202/176 | 7,0 | 4,0 | 1930 | |
| | | | | Mittelwerte | 3,2 | 1710 | |
| 21 | 1 | | 157 | 7,7 | 3,0 | 1972 | Normale Kontrollratten |
| 22 | 1 | | 172 | 5,0 | 2,9 | 1788 | |
| 23 | 1 | | 150 | 3,8 | 2,5 | 1840 | |
| 24 | 8 | | 120/175 | 5,4 | 3,4 | 1690 | |
| 25 | 2 | | 156/160 | 4,3 | 2,7 | 1862 | |
| 26 | 6 | | 180/192 | 8,3 | 4,3 | 1558 | |
| 27 | 14 | | 177/172 | 7,2 | 4,2 | 2390 | |
| | | | | Mittelwerte | 3,3 | 1871 | |
| | | | Differenz der Mittelwerte in % der Normalwerte | | | — 9 | |
| | | | % des Trockengewebes | | | (— 9) | |

Tabelle X (nach *Pasternack* und *Page*)

### *Cholesteringehalt der Haut*

*Abelin* (1) untersuchte die Cholesterinveränderungen unter dem Einflusse des Schilddrüsenhormons an der Haut und in der Lunge. Er benutzte Tiere von 180—250 g, und sie wurden mit Brot, Milch und rohem Gemüse gefüttert. Um eine Hyperthyreose hervorzurufen, wurden getrocknete Schilddrüse per oral oder Thyroxin subkutan verabreicht. (Täglich 0,1 g Thyreoidea siccata oder 0,75 mg Thyroxin.)

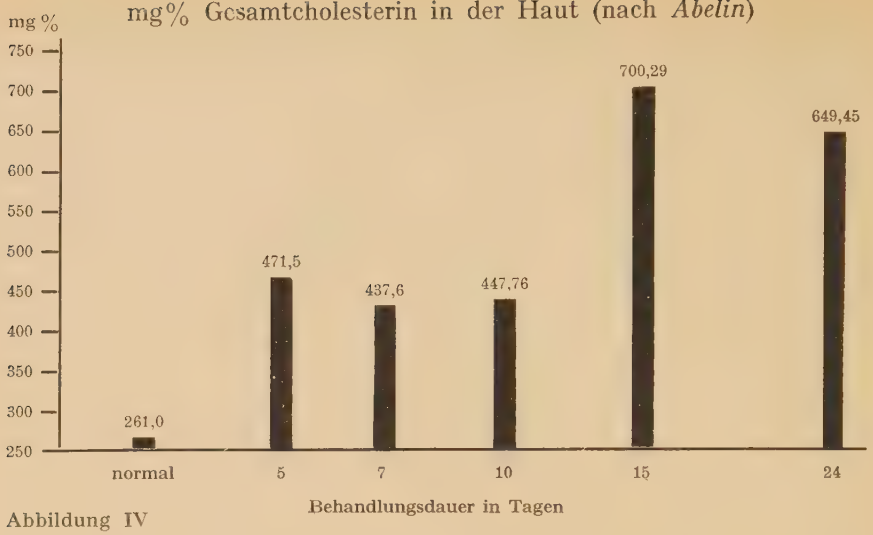



Abbildung IV

Diese regelmässige Eingabe von Schilddrüsenhormon hat sich ausgezeichnet bewährt, da der Grad der Hyperthyreose mit der Reaktion des Erfolgsorgans verglichen werden kann. Bei der Haut sehen wir ein ständiges Anwachsen des Cholesteringehaltes bis zum 15. Tage, später sinkt er wieder etwas ab. Die Zunahme ist sehr gross, sie beträgt fast die dreifache Menge als bei der normalen Ernährung.

### *Cholesteringehalt der Lunge*

In der Lunge konnte allein trotz einer grossen Anzahl von Versuchen keine sichere Zunahme oder Abnahme unter dem Einflusse des Schilddrüsenhormons konstatiert werden.

Cholesteringehalt der Lunge von normalen Tieren im Mittel . . . . 427,10 mg%
Cholesteringehalt der Lunge nach 16tägiger Behandlung mit Thyreoidea siccata . . . . . 487 mg%
Cholesteringehalt der Lunge nach 24tägiger Behandlung mit Thyreoidea siccata . . . . . 384 mg%

Die Unterschiede sind gering und unregelmässig und deshalb innerhalb der Werte der biologischen Schwankungsbreite.

### *Cholesteringehalt der Milz*

*Abelous*, *Laporte* und *Soula* machten die Milz für die Cholesterinsynthese verantwortlich.

Wir prüften den Cholesteringehalt der Rattenmilz mit der kolorimetrischen Methode, die nach *Bürger* sehr unzuverlässige Werte gibt.

Die in der Milz enthaltenen Cholesterinmengen sind aber so klein, dass sie gar nicht mit der Digitoninmethode hätten bestimmt werden können.

Die Behandlung war dieselbe wie die der Ratten, deren Gehirn wir untersuchten.

*Cholesteringehalt der Milz*

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Normal:* | Höchster Wert | 535 | mg% |
| | Niedrigster Wert | 267 | mg% |
| | Mittelwert | 383,1 | mg% |
| *3 Tage* mit Thyreoidea siccata behandelt: | | | |
| | Höchster Wert | 478,5 | mg% |
| | Niedrigster Wert | 391,5 | mg% |
| | Mittelwert | 435,5 | mg% |
| *13 und 14 Tage* mit Thyreoidea siccata behandelt: | | | |
| | Höchster Wert | 384 | mg% |
| | Niedrigster Wert | 268 | mg% |
| | Mittelwert | 322 | mg% |

Die Veränderungen im Cholesteringehalt der Milz sind, verglichen mit den grossen Schwankungen und der Ungenauigkeit der Methode, so klein, dass kein Resultat daraus gezogen werden kann.

*Cholesteringehalt der Leber und eviszerierter Ratten*

*Vignes* (38) untersuchte die Leber und die eviszerierten Ratten unter der Thyroxinzufuhr. Er konnte keinen konstanten Effekt des thyreoidisierten Tieres gegenüber den Kontrolltieren feststellen.

*Cholesteringehalt der Leber und Nebenniere von Meerschweinchen*

Am Meerschweinchen untersuchte *Sakai* (30) den Einfluss des Schilddrüsenhormons auf die Leber und die Nebenniere.

*Leber:* Der Cholesteringehalt der Leber derjenigen Tiere, welche mit Schilddrüse behandelt wurden, ist wesentlich höher als normal. *Sakai* nimmt an, dass durch die gesteigerte Zelltätigkeit unter dem Einflusse von Thyroxin unter anderem auch Cholesterin mobilisiert und in der Leber gespeichert wird.

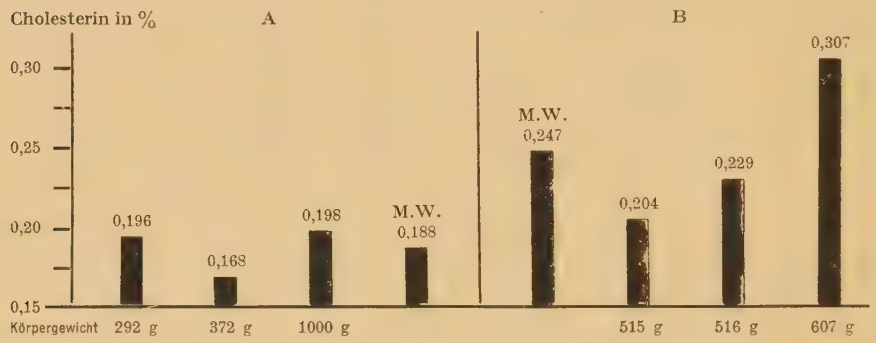
*Nebenniere:* Starke Zunahme des Cholesteringehaltes unter dem Einflusse von Thyroxin. Auch hier könnte es sich um eine Speicherung handeln.

Bei der Leber besteht nach *Sakai* eine direkte Beziehung zwischen dem Körpergewicht des Tieres und dem Cholesteringehalt der Leber nach Behandlung mit Thyroxin. Je schwerer das Tier, um so mehr steigt der Cholesteringehalt an.

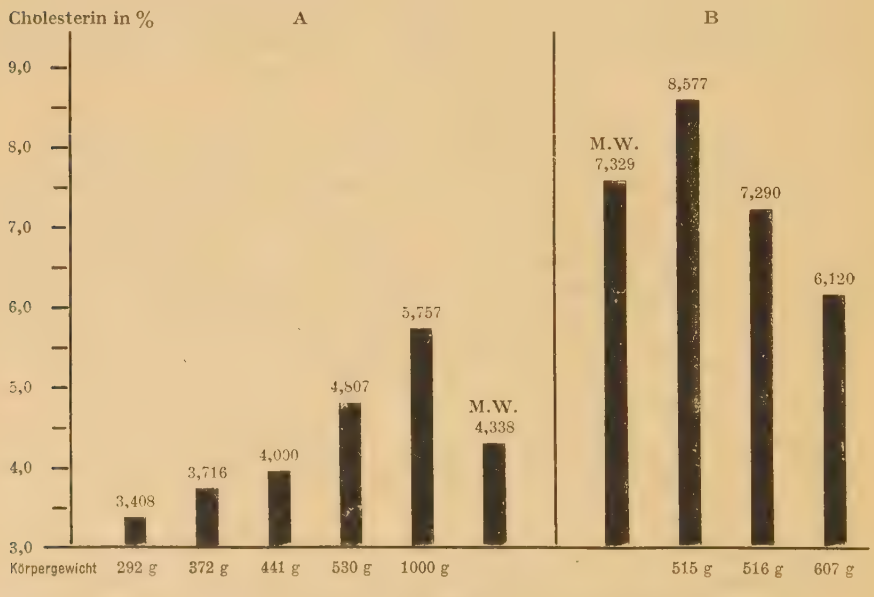
Bei der Nebenniere macht *Sakai* die Feststellung, dass unter normalen Verhältnissen die Nebenniere um so mehr Cholesterin enthält, je mehr das Tier wiegt.

Unter pathologischen Verhältnissen (nach Schilddrüsenverfütterung) ist der Cholesteringehalt um so kleiner, je schwerer das Tier ist (s. Abbildung V).

Cholesteringehalt der Leber (nach *Sakai*)




Cholesteringehalt der Nebennieren (nach *Sakai*)




A = normal B = mit Schilddrüse gefüttert M. W. = Mittelwerte

Abbildung V

*Diskussion der Veränderungen des Cholesteringehaltes der Organe nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon*

Bei der Ratte stellen wir besonders im Gehirn in unseren Versuchen, wie auch in den Versuchen von *Pasternack* und *Page*, dann in der Leber und im Muskel eine Verminderung des Cholesteringehaltes fest. Das Blut soll von uns der Einfachheit halber nur als Transportmittel betrachtet werden, obschon ihm bei der Veresterung von Cholesterin und der Spaltung von Cholesterinestern besondere Funktionen zukommen. (Wir verweisen auf die ausführliche Literatur.)

Eine starke Zunahme von Cholesterin beobachtet man in der Haut der Ratte.

Der Cholesteringehalt der Lunge und der Milz zeigt keine veränderten Verhältnisse. Es scheint also, dass in den erstgenannten Organen, unter dem Einflusse des Schilddrüsenhormons, ein Missverhältnis zwischen Auf- und Abbau des Cholesterins zugunsten des Abbaus oder eine vermehrte Mobilisation stattgefunden hat. In der Haut ist an eine Synthese oder an eine Speicherung des vermehrt mobilisierten Cholesterins zu denken. Es könnte eine Verschiebung des Cholesterins aus den zentralen Partien in die Peripherie eingetreten sein.

Die Frage, ob quantitativ mehr Cholesterin abgebaut oder ob mehr synthetisiert wird oder ob es sich um eine reine Mobilisation handelt, würden exakte Bilanzversuche an hyperthyreoidisierten Tieren entscheiden. Der meistens erniedrigte Cholesterinspiegel im Blute spricht eher gegen eine Mobilisierung und Verschiebung auf dem Blutwege (s. Literatur).

Die Ratten, die bereits einmal mit Thyreoidea vorbehandelt waren, wiesen bei erneuerter Hyperthyreoidisierung im Muskel, im Gehirn und in der Leber einen starken Cholesterinzuwachs auf. Insofern ergibt sich eine Übereinstimmung zwischen den Befunden von *Pasternack* und *Page* (28) und unseren eigenen Ergebnissen. Die Haut von schon einmal behandelten Tieren wurde nicht untersucht. Auch hier können wir keine Schlüsse ziehen, ob es sich um eine Mobilisation oder um eine Synthese oder um einen Abbau von Cholesterin unter dem Einflusse des Schilddrüsenhormons handelt. Hier scheint aber der Organismus in der Lage zu sein, das schädigende Hormon abzuweisen und kompensatorische Massnahmen zu ergreifen, die sich in der Vermehrung des Cholesterins in Organen, die sonst einen Verlust zu verzeichnen hatten, zeigen.

Über eventuelle Veränderungen im Cholesteringehalte der Milz und der Leber geben die Versuche keine genügende Auskunft. Der eviszerierte

Körper der Ratte gibt nach *Vignes* keine Auskunft über den Einfluss des Schilddrüsenhormons auf den Cholesteringehalt der Gewebe.

*Sakai* fand bei den Meerschweinchen im Gegensatz zu den Versuchen von *Pasternack* und *Page* in der Leber eine Erhöhung des Cholesteringehaltes bei Behandlung mit Schilddrüsenhormon. Auch in der Nebenniere trat eine Erhöhung ein.

Eingangs sehen wir, dass der Hyperthyreoidismus mit einer enormen Stoffwechselsteigerung verbunden ist. Die Tiere magern trotz ausgezeichnetem Appetit stark ab; wir beobachteten Gewichtsstürze, die während 14 Tagen bis zu $^1/_5$ des Körpergewichtes bei Beginn des Versuches betrugen. Bei dieser Abmagerung denken wir an den Hungerstoffwechsel, von dem wir glauben, dass er mit dem hyperthyreotischen Zustande gewisse gemeinsame Merkmale hat.

*Beumer* (5) untersuchte Hunde mit vollständiger Nahrungskarenz. Dazu benutzte er einen Wurf von 6 Hunden, 3 von ihnen wurden sofort getötet und der Gesamtcholesteringehalt im ganzen Körper bestimmt. Die 3 andern wurden 15—20 Tage nur mit Ringerlösung getränkt und ihre Exkremente auf Cholesterin mituntersucht. Die Hungerhunde hatten zum Teil bis $^1/_3$ ihres Körpergewichtes und ihr gesamtes Fett verloren, und dennoch stimmte der Cholesteringehalt des Körpers (einschliesslich Kot) mit dem der Kontrollhunde fast genau überein. Die Differenz betrug im Mittel 0,047 g Cholesterin zugunsten jedes Hungertieres. Man wird daraus den Schluss ziehen, dass *im Hunger auch bei der enormen Einschmelzung von Körpergeweben und Reserven kein Abbau des Cholesterins stattfindet.* Rückschliessend auf die Stoffwechselstörungen bei Hyperthyreoidismus müssen wir einen verstärkten Abbau als fraglich annehmen. Auch in unseren Versuchen bei hyperthyreoidisierten Ratten können wir feststellen, dass die Verminderung des Cholesteringehaltes des Gehirns im Verhältnis zur Grösse des Körpergewichtsverlustes geringer ist. Das Nervensystem, wie auch Leber, Muskel und Haut, halten diesen Stoff solange wie möglich zurück.

## V. Ausscheidung des Cholesterins

Es bleibt nun noch übrig, kurz die Frage der Ausscheidung zu behandeln.

Der grösste Teil des Cholesterins verlässt den Organismus auf dem Darmwege, ein kleiner Teil passiert die Haut, bei Frauen in der Laktationsperiode spielt die Brustdrüse als Ausscheidungsorgan eine Rolle.

Das mit dem Kote ausgeschiedene Sterin hat nach *Bürger* fünf Quellen:

1. Unresorbierte Nahrungssterine (Cholesterin aus tierischer und Physosterin aus pflanzlicher Nahrung).
2. Das Cholesterin aus der Galle.
3. Das von der grossen Darmoberfläche bei den Mauserungsvorgängen an den Epithelien zu Verlust gehende Körpercholesterin.
4. Die Ausscheidung von Cholesterin durch den Darm selbst.
5. Die in den Darmbakterien enthaltenen Sterinmengen.

Der Anteil der verschiedenen Quellen ist nicht abzuschätzen, selbst nicht bei genauester Kenntnis der Nahrungszusammensetzung.

*Flint* (18) und *Bondzinski* (7) machten auf die Tatsache aufmerksam, dass das Nahrungscholesterin und das Gallencholesterin durch die Darmbakterien in Koprosterin umgewandelt werden. Dieses Koprosterin gibt dieselben Reaktionen (Farbreaktion und Digitoninreaktion) und entgeht uns bei der Bestimmung nicht.

*Sperry* (34) bemerkte bei Versuchen am Gallenfistelhunde, dass, obschon alle Galle nach aussen abgeleitet wurde, keine Abnahme des Cholesterins im Stuhl festzustellen war, im Gegenteil, es war sogar vermehrt.

Aus dieser Beobachtung schloss *Sperry*, dass die Gallenblase gar nicht der wichtigste Ausscheidungsort für Cholesterin sei.

*Bürger* und *Öter* (9) untersuchten den Cholesteringehalt des Darminhaltes in den verschiedenen Darmabschnitten. Im Duodenum trafen sie einen relativ hohen Cholesteringehalt an. Je weiter unten im Darmkanal Proben entnommen wurden, desto geringer war deren Cholesteringehalt. Am Ende der Ileumschlingen fanden sie nur noch ganz kleine Mengen davon. Sie schlossen daraus, dass das Nahrungscholesterin und das Gallencholesterin im Dünndarm resorbiert werden. Im Dickdarm nahm die Menge wieder zu und erreichte die höchsten Werte im Sigmoid. Hier muss die Ausscheidung stattfinden. Der Dickdarm ist also der Hauptausscheidungsort des Cholesterins, und der Gallenblase ist nur ein kleiner, unbedeutender Platz zuzuweisen. Sie spielt als wahres Ausscheidungsorgan keine wesentliche Rolle, da ja fast alles Cholesterin im Dünndarm mit dem Nahrungscholesterin wieder resorbiert wird.

Die Ausscheidung der Haut ist nicht zu unterschätzen. Eine exakte quantitative Bestimmung ist naturgemäss schwer durchzuführen. Die

Ausscheidungsmengen sind individuell verschieden und hängen von der Konstitution, Ernährung, Hautpflege, Kleidung etc. ab.

Nach *Bürger* unterscheidet man:

1. eine Ausscheidung infolge Hautschuppen, die ständig auch unter physiologischen Bedingungen vor sich geht;
2. Ausscheidung durch Schweiss und Talgdrüsen.

*Kutznitzki* (24) hat durch Extraktion der Wollwäsche, die er 3—5 Tage getragen hat, versucht, einen Aufschluss über die Sekretion zu erhalten. Er kam auf einen täglichen Verlust von 1—2 g von Hauttalg, was nach *Hueck* einer Menge von 0,1—0,2 g Cholesterin entspricht.

Im Harne findet man unter normalen Verhältnissen kein Cholesterin. Bei der Laktation kann die ausgeschiedene Cholesterinmenge gut bestimmt werden. Frauenmilch enthält durchschnittlich 0,015 % Cholesterin. Bei der Abgabe eines Liters Milch würden naturgemäss 0,15 g Cholesterin abgeschieden. Die Schwangerschaft wie die Laktation bedeuten einen starken physiologischen Eingriff in den Cholesterinstoffwechsel.

## VI. Störungen der Cholesterinausscheidung bei Hyperthyreose

Diese sind meines Wissens in der Literatur nicht bekannt.

Es lässt sich denken, dass bei Basedowikern mit starken Durchfällen die Rückresorption des Gallencholesterins gestört wird und dadurch die Gallenblase, wegen der gestörten Rückresorption, im Ausscheidungsmechanismus eine wichtigere Stellung bezieht. Im Dickdarm finden wir dann nicht nur das Cholesterin, das durch die Darmwand, sondern auch dasjenige, welches durch die Gallenblase ausgeschieden wurde. Aus diesem Grunde könnte eine Vermehrung der Cholesterinmengen im Stuhle auftreten.

Die enteritischen Prozesse, die die Durchfälle begleiten, führen zu einer vermehrten Abschieferung von Darmepithelien und dadurch zu einem Cholesterinverlust, d. h. zu einer vermehrten Cholesterinausscheidung.

Das starke Schwitzen ist mit einer vermehrten Talgproduktion und somit indirekt mit vermehrten Cholesterinverlusten verbunden.

Eine Zunahme der Ausscheidung bei der Hyperthyreose lässt sich also ganz gut annehmen.

## Methodik

### 1. Verarbeitung des Gehirns und Bestimmung des Cholesterins

Wir erweitern die Methode von *Westenbrink* (42).

Die Tiere wurden narkotisiert mit 0,45 $cm^3$ Numal «Roche», dann dekapitiert. Das Gehirn wurde aus der Schädelkapsel entfernt, die Medulla oblongata abgeschnitten und unmittelbar nach dem Auspräparieren gewogen. Darauf wurde es in einem Mörser mit der 7fachen Menge wasserfreiem (!) Natriumsulfat verrieben. Das Gemisch trockneten wir in einer Porzellanschale im Trockenofen während ca. 1 Stunde auf 80°—100°. Darauf wurde es über Nacht in den Vakuumexsikkator gebracht. Am nächsten Tage bringt man das trockene Gemenge in einen Soxlethapparat und extrahiert mit 50—60 $cm^3$ reinstem Azeton während 5 Stunden. Das Gehirncholesterin wird dadurch im Azeton gelöst. In der extrahierten Gehirnmasse war mit der Schwefelsäure-Essigsäure-Anhydridprobe kein Cholesterin mehr nachzuweisen. Der Extrakt wurde in eine Porzellanschale auf dem Wasserbade bei einer Temperatur von ca. 90° vorsichtig eingedampft und mehrmals mit 15 $cm^3$ erwärmtem, 95 %igem Alkohol ausgezogen. Es ist sehr wichtig, den eingedampften Rückstand sofort in Alkohol aufzunehmen. Der alkoholische Auszug wurde in ein getrocknetes und gewogenes Zentrifugenglas gebracht. Die Trocknung besteht darin, dass Zentrifugenglas und Glasstab auf 100° erhitzt und dann während 24 Stunden im Vakuumexsikkator aufbewahrt werden. Im Zentrifugenglas wird das Cholesterin mit 20 $cm^3$ einer frisch zubereiteten 1 %igen Digitoninlösung in 80 %igem Alkohol gefällt. Es ist die 4fache Menge Digitonin notwendig, um mit dem Cholesterin das komplexe Digitoncholesterid zu bilden. Die Digitoninlösung wurde, nachdem sie erhitzt worden war, unter ständigem Rühren mit dem Glasstabe, der erhitzten Cholesterinlösung zugegeben. Im Wasserbade wurde diese Flüssigkeit auf etwa $^2/_3$ eingedampft, dann zugedeckt und während 12 Stunden im Kühlschranke aufbewahrt.

Darauf wurde zentrifugiert und die Flüssigkeit über dem Zentrifugat sorgfältig abgezogen und auf einen eventuellen Cholesteringehalt geprüft. Das Zentrifugenglas wurde darauf bis zum Volumen 20 mit 96 %igem Alkohol gefüllt, mit demselben Glasstabe gut umgerührt und aufs neue zentrifugiert und die Flüssigkeit über dem Rückstande abgezogen. Darauf wurde ein zweites Mal mit Alkohol gewaschen und zentrifugiert und die Flüssigkeit abgezogen. Der Rückstand wurde dann mit 20 $cm^3$ reinstem Azeton gewaschen, und nachdem zentrifugiert

und die Flüssigkeit abgezogen war, trockneten wir das Zentrifugenglas mit dem zugehörigen Glasstabe im Trockenofen erst einige Zeit auf 50° und dann auf 100°. Zentrifugenglas und Glasstab werden so lange erwärmt, bis keine Gewichtsabnahme mehr festzustellen ist.

### 2. Bestimmung der Cholesterinester

Nach der Extraktion des Cholesterins im Soxlethapparat wurde der gesamte Auszug vorsichtig auf dem Wasserbade bei einer Temperatur von 90° eingedampft und dann sofort in mehrmals mit 25 cm³ erwärmtem, 95 %igem Alkohol aufgenommen. Von diesen 25 cm³ benutzten wir 10 cm³, um das freie Cholesterin zu bestimmen. Mit 7 cm³ einer 1 %-Digitoninlösung in 96 %igem Alkohol wurde das freie Cholesterin gefällt. Die Digitoninlösung wurde frisch zubereitet. Nach der Fällung des freien Cholesterins wird die Mischung auf dem Wasserbade zur Hälfte eingedampft, zugedeckt und während 12 Stunden stehengelassen. Darauf wird das Gemisch ganz eingedampft und mit heissem Chloroform versetzt. Die veresterten Cholesterine lösen sich im Chloroform, während das freie Cholesterin, mit dem Digitonin als Niederschlag, nicht gelöst wird. Es wurde dann durch cholesterinfreie Filter filtriert und die Cholesterinester kolorimetrisch bestimmt.

Die Berechnung der erforderlichen Menge von Digitonin geschieht folgendermassen: Damit auf alle Fälle alles freie Cholesterin gefällt wird, benutzen wir zur Berechnung des eventuell vorhandenen freien Cholesterins im Gehirn die etwas erhöhten Maximalwerte. Wir nehmen an, ein 1700 g schweres Gehirn (unser Maximalwert: 1,6725 g) enthalte 2,5 % freies Cholesterin (unser Maximalwert: 2,203 %). Der Gesamtbetrag des freien Cholesterins im Gehirn wird dann 42,5 mg erreichen. In 25 cm³ Auszug werden 42,5 mg, in 10 cm³ 17,0 mg freies Cholesterin enthalten sein. Um das freie Cholesterin zu fällen, ist die 4fache Digitoninmenge notwendig. Wir benutzen also 68,0 mg und 70 mg Digitonin. Diese 70 mg Digitonin werden in 7 cm³ 96 %igem Alkohol aufgelöst.

*Berechnung des Cholesterins auf Grund der Wägung des Digitonin-Cholesterin-Niederschlages*

Nach *Westenbrink* wird der Digitonin-Cholesterin-Niederschlag mit dem Faktor 0,2431 multipliziert. Dadurch wird die gesuchte Menge von Cholesterin erhalten.

*Zwecks Einübung der etwas komplizierten Methodik wurden zuerst Bestimmungen von bekannten Cholesterinmengen durchgeführt. Die erhaltenen Resultate sind aus nachfolgender Tabelle ersichtlich*

Kontrollversuche mit reinem Cholesterin

| Datum | Nr. | Abgewogene Menge in g | Bei der Analyse ermittelte Menge in g | Fehler in % |
|---|---|---|---|---|
| 2. IX. 40 . . . . . | 1 | 0,024 | 0,02273 | 5,3 |
| 2. IX. 40 . . . . . | 2 | 0,019 | 0,0185 | 2,3 |
| 14. I. 41 . . . . . | 3 | 0,013 | 0,0133 | 2,2 |
| 15. I. 41 . . . . . | 4 | 0,013 | 0,0130 | 0 |
| 25. I. 41 . . . . . | 5 | 0,013 | 0,0130 | 0 |
| 25. I. 41 . . . . . | 6 | 0,013 | 0,0130 | 4 |

Durchschnittliche Fehler: 1,96 %

Tabelle XI

Wie ersichtlich, haben die gefundenen Cholesterinmengen annähernd mit der abgewogenen übereingestimmt. Die Fehlerquelle beträgt durchschnittlich 1,96 % (0—5,3 %). In den Experimenten muss also auch mit diesem Fehler gerechnet werden.

*Verarbeitung der Milz*

Die Milz wurde herausgenommen, fein zerkleinert und mit 10 $cm^3$ Azeton bedeckt. Der ganze Inhalt wurde in einem Kolben während 10 Minuten gekocht, dann in eine Porzellanschale filtriert.

Nach einer Zugabe von 10 $cm^3$ Azeton wurde das Gemisch nochmals während 10 Minuten gekocht und wieder in die Porzellanschale filtriert. Denselben Vorgang wiederholten wir noch zweimal mit 95 %igem Alkohol und zuletzt einmal mit Chloroform.

Das Filtrat wurde eingedampft und in 10 $cm^3$ Chloroform aufgenommen und der Cholesteringehalt kolorimetrisch bestimmt.

## Protokolle

Datum: 4. IX. 40.
Nr.: 1.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 190 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,388 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1040 g.
Cholesterin in %: 1,82 %.

Datum: 6. IX. 40.
Nr.: 2.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 231 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5170 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1136 g.
Cholesterin in %: 1,82 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,8130 g.
Cholesterin in mg%: 373,6 mg%.

Datum: 10. IX. 40.
Nr.: 3.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 176 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5890 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1510 g (0,1194 g) [1]).
Cholesterin in %: 2,31 % (1,89 %) [1]).

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,575 g.
Cholesterin in mg%: 340 mg%.

Datum: 10. IX. 40.
Nr.: 4.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 168 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

[1]) Nach einmalig wiederholter Waschung mit 10 cm³ Alkohol (95 %) + einmalig wiederholter Waschung mit 10 cm³ Azeton.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,385 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1470 g (0,1155 g) [1]).
Cholesterin in %: 2,57 % (2,02 %) [1]).

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,469 g.
Cholesterin in mg %: 405 mg %.

Datum: 13. IX. 40.
Nr.: 5.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 173 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,433 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1135 g.
Cholesterin in %: 1,92 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,471 g.
Cholesterin in mg %: 535 mg %.

Datum: 13. IX. 40.
Nr.: 6.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 180 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4570 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1200 g.
Cholesterin in %: 2,00 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,5205 g.
Cholesterin in mg %: 436,7 mg %.

Datum: 18. IX. 40.
Nr.: 7.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 174 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**: Nicht analysiert.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,6628 g.
Cholesterin in mg %: 527,5 mg %.

Datum: 18. IX. 40.
Nr.: 8.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 228 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

[1]) Nach einmalig wiederholter Waschung mit 10 cm³ Alkohol (95 %) + einmalig wiederholter Waschung mit 10 cm³ Azeton.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,3664 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,0964 g.
Cholesterin in %: 1,724 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,9269 g.
Cholesterin in mg %: 267,2 mg %.

Datum: 20. IX. 40.
Nr.: 9.
Ratte: ♂ weiss.

Körpergewicht: 175 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4230 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1049 g.
Cholesterin in %: 1,792 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,5372 g.
Cholesterin in mg %: 311,8 mg %.

Datum: 20. IX. 40.
Nr.: 10.
Ratte: ♂ weiss.

Körpergewicht: 220 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5685 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1239 g.
Cholesterin in %: 1,881 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,6087 g.
Cholesterin in mg %: 371,3 mg %.

Datum: 23. IX. 40.
Nr.: 11.
Ratte: ♂ weiss.

Körpergewicht: 139 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,3834 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1021 g.
Cholesterin in %: 1,840 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,5772 g.
Cholesterin in mg %: 315 mg %.

Datum: 23. IX. 40.
Nr.: 12.
Ratte: ♂ weiss.

Körpergewicht: 163 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5388 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1380 g.
Cholesterin in %: 2,18 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,6566 g.
Cholesterin in mg %: 309,2 mg %.

Datum: 11. XII. 40.
Nr.: 13.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 265 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4451 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1096
Cholesterin in %: 1,842 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,6255 g.
Cholesterin in mg %: 438,9 mg %.

Datum: 11. XII. 40.
Nr.: 14.
Ratte: ♀ weiss.

Körpergewicht: 190 g.
Ernährungsart: normal.
Keine Schilddrüsenbehandlung.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4442 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1138 g.
Cholesterin in %: 1,923 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,7364 g.
Cholesterin in mg %: 358,3 mg %.

Datum: 16. XII. 40.
Nr.: 15.
Ratte: ♂ schwarz-weiss.
Körpergewicht: 158 g vor Behandlung; 152 g beim Tode; Gewichtsverlust: 6 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 2. XII. 40—16. XII. 40 täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert = 1,4 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4156 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,0947 g.
Cholesterin in %: 1,626 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,8546 g.
Cholesterin in mg%: 308,5 mg%

Datum: 16. XII. 40.
Nr.: 16.
Ratte: ♂ braun-weiss.
Körpergewicht: 168 g vor Behandlung; 152 g beim Tode; Gewichtsverlust: 16 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 2. XII. 40—16. XII. 40 täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert = 1,3 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5061 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,0952 g.
Cholesterin in %: 1,536%.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,6039 g.
Cholesterin in mg%: 268,1 mg%.

Datum: 18. XII. 40.
Nr.: 17.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 218 g vor Behandlung; 160 g beim Tode; Gewichtsverlust: 58 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 5. XII. 40—17. XII. 40 täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert = 1,3 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn:** zum Teil im Soxleth verbrannt.

Frischgewicht des Gehirns: 1,4975 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: (0,0830 g).
Cholesterin in %: (1,350%).

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,6416 g.
Cholesterin in mg%: 384,8 mg%.

Datum: 18. XII. 40.
Nr.: 18.
Ratte: ♂ schwarz-weiss.
Körpergewicht: 184 g vor Behandlung: 150 g beim Tode; Gewichtsverlust: 34 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 5. XII. 40—17. XII. 40 täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert = 1,3 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,3226 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,0836 g.
Cholesterin in %: 1,536%.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,5804 g.
Cholesterin in mg%: 349,4 mg%.

Datum: 20. XII. 40.
Nr.: 19.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 195 g vor Behandlung; 176 g beim Tode; Gewichtsverlust: 19 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 8. XII. 40—20. XII. 40 täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert = 1,3 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4510 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1315 g.
Cholesterin in %: 2,203%.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 1,1384 g.
Cholesterin in mg%: 301,1 mg%.

Datum: 15. I. 41.
Nr.: 20.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 182 g vor Behandlung; 181 g beim Tode; Gewichtsverlust: 1 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 9. I. 41—14. I. 41 tägliche Eingabe eines gepufferten Auszugs aus frischer Schilddrüse in einer Menge, die dem Jodgehalt nach 100 mg Trockenschilddrüse entspricht.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,3365 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,0898 g.
Cholesterin in %: 1,67%.

Datum: 15. I. 41.
Nr.: 21.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 160 g vor Behandlung; 154 g beim Tode; Gewichtsverlust: 6 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 9. I. 41—14. I. 41 täglich Eingabe eines gepufferten Auszugs aus frischer Schilddrüse in einer Menge, die dem Jodgehalt nach 100 mg Trockenschilddrüse entspricht.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,2450 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,0792 g.
Cholesterin in %: 1,544%.

Datum: 19. I. 41.
Nr.: 22.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 184 g vor Behandlung; 136 g beim Tode; Gewichtsverlust: 48 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 7. I. 41—13. I. 41 täglich 0,25 mg Thyroxin = 1,75 mg
14. I. 41—19. I. 41 täglich 0,5 mg Thyroxin = 3,0 mg
insgesamt verfüttert 4,75 mg Thyroxin

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5030 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1090 g.
Cholesterin in %: 1,763%.

Datum: 19. I. 41.
Nr.: 23.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 220 g vor Behandlung; 200 g beim Tode; Gewichtsverlust: 20 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 14. I. 41—20. I. 41 täglich Eingabe eines gepufferten Auszugs aus frischer Schilddrüse in einer Menge, die dem Jodgehalt nach 100 mg Trockenschilddrüse entspricht.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5272 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1111 g.
Cholesterin in %: 1,77%.

Datum: 19. I. 41.
Nr.: 24.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 200 g vor Behandlung; 175 g beim Tode; Gewichtsverlust: 25 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 14. I. 41—19. I. 41 täglich Eingabe eines gepufferten Auszugs aus frischer Schilddrüse in einer Menge, die dem Jodgehalt nach 100 mg Trockenschilddrüse entspricht.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4983 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1075 g.
Cholesterin in %: 1,744%.

Datum: 22. I. 41.
Nr.: 25.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 188 g vor Behandlung; 140 g beim Tode; Gewichtsverlust: 48 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 7. I. 41—13. I. 41 täglich 0,25 mg Thyroxin = 1,75 mg
14. I. 41—22. I. 41 täglich 0,5 mg Thyroxin = 4,50 mg
insgesamt injiziert 6,25 mg Thyroxin

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,3999 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1215 g.
Cholesterin in %: 2,10 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,6698 g.
Cholesterin in mg %: 225,3 mg %.

Datum: 22. I. 41.
Nr.: 26.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 225 g vor Behandlung; 171 g beim Tode; Gewichtsverlust: 54 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 7. I. 41—13. I. 41 täglich 0,25 mg Thyroxin = 1,75 mg
14. I. 41—21. I. 41 täglich 0,50 mg Thyroxin = 4,0 mg
insgesamt injiziert 5,75 mg Thyroxin

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5835 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1056 g.
Cholesterin in %: 1,617 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,4876 g.
Cholesterin in mg %: 408,1 mg %.

Datum: 23. I. 41.
Nr.: 27.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 160 g vor Behandlung; 165 g beim Tode; Gewichtszunahme: 5 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 9. I. 41—13. I. 41 täglich 0,25 mg Thyroxin = 1,25 mg
14. I. 41—22. I. 41 täglich 0,50 mg Thyroxin = 4,5 mg
insgesamt injiziert 6,75 mg Thyroxin

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4916 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,0998 g.
Cholesterin in %: 1,625 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 1,1100 g.
Cholesterin in mg %: 357,9 mg %.

Datum: 23. I. 41.
Nr.: 28.
Ratte: ♀ weiss *Muttertier!*
Körpergewicht: 187 g vor Behandlung; 219 g beim Tode; *Gewichtszunahme: 32 g.*
Ernährungsart: normal.

Behandlung: 9. I. 41—13. I. 41 täglich 0,25 mg Thyroxin = 1,25 mg
14. I. 41—22. I. 41 täglich 0,5 mg Thyroxin = 4,5 mg
insgesamt injiziert 6,75 mg Thyroxin

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5315 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1182 g.
Cholesterin in %: 1,876 %.

Datum: 1. II. 41.
Nr.: 29.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 250 g vor Behandlung; 237 g beim Tode; Gewichtsverlust: 13 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 29. I. 41—31. I. 41; täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert: 0,3 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,6112 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1115 g.
Cholesterin in %: 1,682 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,7425 g.
Cholesterin in mg %: 478,5 mg %.

Datum: 1. II. 41.
Nr.: 30.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 224 g vor Behandlung; 212 g beim Tode; Gewichtsverlust: 12 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 29. I. 41—31. I. 41 täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert: 0,3 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5018 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1086 g.
Cholesterin in %: 1,758 %.

**Milz**

Frischgewicht der Milz: 0,7711 g.
Cholesterin in mg %: 391,5 mg %.

Datum: 10. II. 41.
Nr.: 31.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 262 g vor Behandlung; 234 g beim Tode; Gewichtsverlust: 28 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 4. II. 41—9. II. 41 täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert: 0,6 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4232 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1010 g.
Cholesterin in %: 1,725 %.

Datum: 10. II. 41.
Nr.: 32.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 222 g vor Behandlung; 201 g beim Tode; Gewichtsverlust: 21 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 4. II. 41—9. II. 41 täglich 0,1 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert: 0,6 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4714 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1010 g.
Cholesterin in %: 1,668 %.
Cholesterin-Ester: 0,00860 %.

Datum: 20. II. 41.
Nr.: 33.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 250 g vor Behandlung; 251 g beim Tode; Gewichtszunahme: 1 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: Tiere wurden im Jahre 1940 behandelt. Seit 22. X. 40 nicht mehr in Behandlung. 12. II. 41—20. II. 41 50 mg Thyreoidea siccata täglich verfüttert = 0,45 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5216 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0.1212 g.
Cholesterin in %: 1,937 %.

Datum: 20. II. 41.
Nr.: 34.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 250 g vor Behandlung; 250 g beim Tode; Gewichtsverlust: 0 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: Tiere wurden im Jahre 1940 behandelt. Seit 22. X. 40 keine Behandlung mehr. 12. II. 41—20. II. 41 50 mg Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert: 0,45 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5888 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1285 g.
Cholesterin in %: 1,933 %.

Datum: 20. II. 41.
Nr.: 35.
Ratte: ♂ weiss.
Körpergewicht: 270 g vor Behandlung; 251 g beim Tode; Gewichtsverlust: 19 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: Tiere wurden im Jahre 1940 behandelt, seit 22. X. 40 nicht mehr in Behandlung. 12. II. 41—20. II. 41 täglich 0,05 g Thyreoidea siccata; insgesamt verfüttert: 0,45 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,6725 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1285 g.
Cholesterin in %: 1,825 %.

Datum: 6. III. 41.
Nr.: 36.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 155 g vor Behandlung; 138 g beim Tode; Gewichtsverlust: 17 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 29. II. 41—6. III. 41 täglich 0,05 g Thyreoidea siccata (à 0,41 % $J_2$); insgesamt verfüttert: 0,3 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,2949 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,0875 g.
Cholesterin in %: 1,643 %.

Datum: 14. III. 41.
Nr.: 37.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 176 g vor Behandlung: 160 g beim Tode; Gewichtsverlust: 16 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 28. II. 41—10. III. 41 täglich 0,05 g Thyreoidea siccata (à 0,41 % $J_2$) *Merk;* insgesamt verfüttert: 0,6 g Thyreoidea siccata.
11. III. 41—13. III. 41 täglich 0,2 g Thyreoidea siccata (à 0,1 % $J_2$) *Siegfried;* insgesamt verfüttert: 0,6 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5065 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,11575 g.
Cholesterin in %: 1,868 %.

Datum: 6. III. 41.
Nr.: 38.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 174 g vor Behandlung; 170 g beim Tode; Gewichtsverlust: 4 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 29. II. 41—5. III. 41 täglich 0,05 g Thyreoidea siccata (à 0,41 % $J_2$) *Merk;* insgesamt verfüttert: 0,3 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,6372 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1190 g.
Cholesterin in %: 1,767 %.

Datum: 13. III. 41.
Nr.: 39.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 160 g vor Behandlung; 159 g beim Tode; Gewichtsverlust: 1 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 28. II. 41—10. III. 41 täglich 0,05 g Thyreoidea siccata (à 0,41 % $J_2$) *Merk;* insgesamt verfüttert: 0,55 g Thyreoidea siccata.
11. III. 41—13. III. 41 täglich 0,2 g Thyreoidea siccata (à 0,41 % $J_2$) *Siegfried;* insgesamt verfüttert: 0,6 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,6385 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,12325 g.
Cholesterin in %: 1,788 %.

Datum: 6. III. 41.
Nr.: 40.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 180 g vor Behandlung; 160 g beim Tode; Gewichtsverlust: 20 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 29. II. 41—5. III. 41 täglich 0,05 g Thyreoidea siccata (à 0,41 % $J_2$) *Merk;* insgesamt verfüttert: 0,30 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,5473 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1175 g.
Cholesterin in %: 1,804 %.

Datum: 14. III. 41.
Nr.: 41.
Ratte: ♀ weiss.
Körpergewicht: 180 g vor Behandlung; 166 g beim Tode; Gewichtsverlust: 14 g.
Ernährungsart: normal.
Behandlung: 29. II. 41—10. III. 41 täglich 0,05 g Thyreoidea siccata (à 0,41 % $J_2$) *Merk;* insgesamt verfüttert: 0,55 g Thyreoidea siccata.
11. III. 41—13. III. 41 täglich 0,2 g Thyreoidea siccata (à 0,1 % $J_2$) *Siegfried;* insgesamt verfüttert: 0,60 g Thyreoidea siccata.

**Gehirn**

Frischgewicht des Gehirns: 1,4813 g.
Gewicht des Digitonin-Cholesterin-Niederschlags: 0,1085 g.
Cholesterin in %: 1,864 %.

## Zusammenfassung

In Versuchen an Ratten wurde der Einfluss der Hyperthyreoidisierung auf den Cholesteringehalt des Gehirns untersucht. Dabei wurde folgendes festgestellt:

1. Unter dem Einfluss einer kurzdauernden Zufuhr von getrockneter Schilddrüse oder von Thyroxin nimmt die Cholesterinmenge im Gehirn merklich ab, um dann bei fortgesetzter Zufuhr von Schilddrüsenhormon wieder zuzunehmen und schliesslich fast normale Werte zu erreichen. Wie im Hungerzustande ist der Organismus auch bei der experimentellen Hyperthyreose bestrebt, die Zusammensetzung des Gehirns möglichst unverändert zu behalten.

2. Bei bereits einmal mit Schilddrüse vorbehandelten Ratten lässt sich während einer erneuten Hyperthyreoidisierung keine initiale Abnahme des Gehirncholesterins feststellen. Das Gehirncholesterin kann dabei sogar leicht ansteigen. Solche Tiere verhalten sich somit von Anfang an refraktär dem Einflusse des Thyreoideahormons gegenüber und weisen auch keine Glykogenverluste in der Leber auf.

3. Der Cholesteringehalt der Rattenmilz wird durch einen Überschuss von Schilddrüsenhormon nicht verändert.

---

Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. *Abelin* ausgeführt, dem ich für all seine Bemühungen auch an dieser Stelle danken möchte.

## Literaturverzeichnis


| | | Bd. | S. | Jg. |
|---|---|---|---|---|
| 1. | *Abelin*, Biochem. Journ. | 34 | 229 | (1940) |
| 2. | *D'Artom* und *Reichert*, Arch. int. Physiol. | 20 | | (1922) |
| 3. | *Beth*, Wien. Arch. f. inn. Med. | 2 | | (1921) |
| 4. | *Beumer*, Z. exp. Med. | 35 | 328 | (1923) |
| 5. | — Dtsch. med. Wschr. | 51 | 230 | (1925) |
| 6. | *Beumer* und *Lehmann*, Z. exp. Med. | 37 | 274 | (1923) |
| 7. | *Bodzinski*, Chem. Ber. | 29 | 276 | (1896) |
| 8. | *Bürger*, Erg. inn. Med. | 34 | 583 | (1928) |
| 9. | *Bürger* und *Öter*, Hoppe Seylers Z. | 182 | 141 | (1929) |
| 10. | *Bürger* und *Habs*, Erg. inn. Med. | 34 | 611 | (1928) |
| 11. | *Chauffard*, Ann. de Med. Tomme | 8 | | (1920) |
| 12. | *Cook*, Biochem. Journ. | 30 | 1630 | (1936) |
| | — Biochem. Journ. | 32 | 1191 | (1938) |
| 13. | *Csyhlartz*, *Fuchs* und *v. Fürth*, Biochem. Z. | 49 | 120 | (1913) |
| 14. | *Dam*, Biochem. Z. | 232 | 269 | (1931) |
| 15. | *Domosi* und *Miklos*, nach Ronas Berichte: Magy. orv. Arch. | 40 | 242–246 | (1939) |
| 16. | *Dorre* und *Gardner*, Proc. of the roy. soc. of London | 81 | 109 | (1909) |
| 17. | *Ellis* und *Gardner*, Proc. of the roy. soc. of med. | 81 | 129, 505 | (1912) |
| | — Proc. of the roy. soc. of med. | 84 | 461 | (1912) |
| | — Proc. of the roy. soc. of med. | 85 | 385 | (1912) |
| 18. | *Flint*, Americ. Journ. of the med. sciences | 44 | | (1862) |
| 19. | *Forster* und *Hooper*, nach Thannhauser: Lit. The George Williams Hooper Foundation for medical Research | 4 | | (1918–1919) |
| 20. | *Fröhlicher* und *Sulimann*, Biochem. Z. | 274 | 21 | (1934) |
| 21. | *Goodmann*, Hofmeisters Beitrag z. chem. Physiol. & Pathol. | 9 | 91 | (1907) |
| 22. | *Heinlein*, Z. exp. Med. | 91 | 638 | (1933) |
| 23. | *Irvine*, *Page* und *Menschick*, J. of biol. Chem. | 97 | 359 | (1932) |
| 24. | *Kutznitzki*, Arch. f. Dermat. | 114 | | (1913) |
| 25. | *Leites*, Biochem. Z. | 184 | 273, 300 | (1927) |
| 26. | *Lifschütz*, Biochem. Z. | 48 | 373 | (1913) |
| | — Biochem. Z. | 52 | 206 | (1913) |
| | — Biochem. Z. | 62 | 219 | (1914) |
| 27. | — Chem. Ber. | 41 | 352 | (1908) |
| | — Z. f. physiol. Chem. | 106 | 284 | (1919) |
| 28. | *Pasternack* und *Page*, Biochem. Z. | 274 | 123 | (1934) |
| 29. | *Pribram*, Biochem. Z. | 1 | 413 | (1906) |
| 30. | *Sakai*, Biochem. Z. | 216 | 32 | (1929) |
| 31. | *Schally*, Erg. inn. Med. | 50 | 480 | (1936) |
| 32. | *Schönheimer*, Hoppe Seyler's Z. | 180 | 1 | (1929) |
| 33. | *Schönheimer* und *Breusch*, J. of biol. Chem. | 103 | 439 | (1933) |
| 34. | *Sperry*, s. of biol. Chem. | 85 | 455 | (1930) |
| 35. | *Thannhauser*, Dtsch. Arch. klin. Med. | 141 | 290 | (1923) |

| | | Bd. | S. | Jg. |
|---|---|---|---|---|
| 36. | *Thannhauser, Enderlen* und *Jencke,* Klin. Wschr. . . . . | 5 | 2340 | (1926) |
| | — Schmiedebergs Archiv . . . . . | 130 | 292, 308 | (1928) |
| | — Schmiedebergs Archiv . . . . . | 135 | 131 | (1928) |
| 37. | *Thannhauser* und *Schaber,* Hoppe Seyler's Z. . . . . | 127 | 278 | (1923) |
| 38. | *Vignes H.* et *Glomaud G.,* C. r. soc. Biol. Paris . . . . . | 127 | 585 | (1938) |
| 39. | *Wacker* und *Beck,* Z. f. Kinderheilkunde . . . . . | 27 | 288 | (1921) |
| 40. | *Wacker* und *Hueck,* Biochem. Z. . . . . | 100 | 84 | (1919) |
| | — Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. . . . . | 74 | 416 | (1913) |
| 41. | *Wendt,* Erg. inn. Med. . . . . | 42 | 213 | (1932) |
| 42. | *Westenbrink,* Arch. Neederland de Physiol. de l'homme et des animaux . . . . . | 19 | 122 | (1934) |